This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

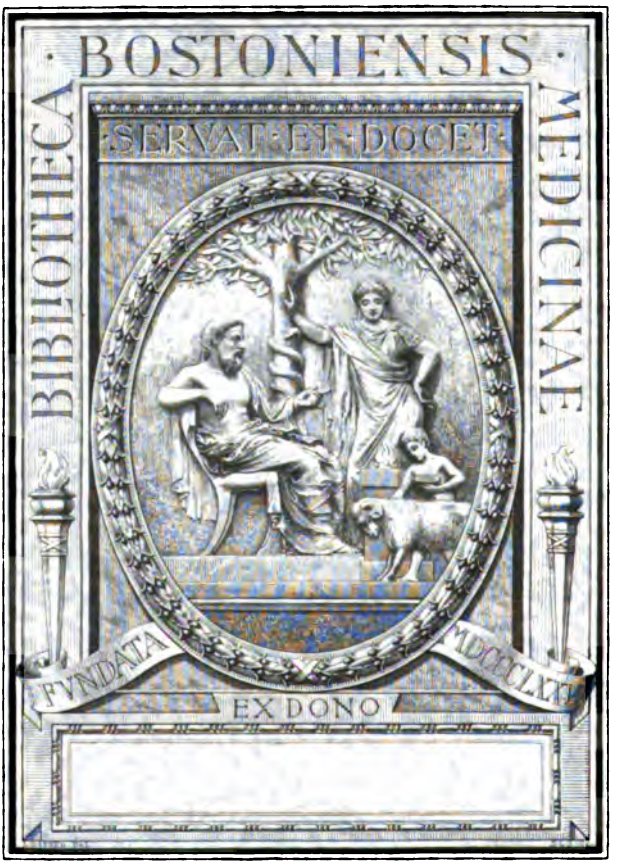
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`



Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

CHEMISCHE UND MEDICINISCHE UNTERSUCHUNGEN

FESTSCHRIFT

ZUR

FEIER DES SECHZIGSTEN GEBURTSTAGES

VON

MAX JAFFE

Digitized by Google

Digitized by Google

CHEMISCHE UND MEDICINISCHE UNTERSUCHUNGEN

FESTSCHRIFT

ZUR

FEIER DES SECHZIGSTEN GEBURTSTAGES

VON

MAX JAFFE

MIT BEITRÄGEN VON

M. ASKANAZY, P. BAUMGARTEN, M. BERNHARDT, R. COHN, TH. COHN, W. ELIASSOW, A. ELLINGER, J. FROHMANN, P. HILBERT, LASSAR-COHN, D. LAWROW, E. v. LEYDEN, W. LINDEMANN, W. LOSSEN, H. MEYER, E. NEUMANN, H. NOTHNAGEL, E. SALKOWSKI, W. SCHEELE, L. SCHREIBER, A. SEELIG, S. STERN, O. WEISS, R. ZANDER

MIT EINER TEXTABBILDUNG UND SIEBEN TAFELN

BRAUNSCHWEIG

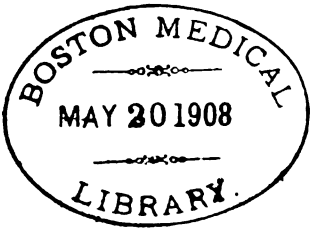
DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN

1901

Digitized by Google

7096

Alle Rechte, namentlich dasjenige der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten



Digitized by Google

DEM GEHEIMEN MEDICINALRATH

HERRN PROFESSOR Dr. MAX JAFFE

IN KÖNIGSBERG IN PR.

WIDMEN DIESE SCHRIFT

ZUM SECHZIGSTEN GEBURTSTAGE

EHEMALIGE MITARBEITER UND SCHÜLER

---

25. JULI 1901

Digitized by Google

Digitized by Google

INHALTSVERZEICHNISS.

I. Klinisches.

Seite

Ueber Sauerstofftherapie von E. v. Leyden 1

Zur Klinik der Darmblutungen von H. Nothnagel 13

Neuropathologische Beobachtungen von M. Bernhardt 25

Beitrag zur Casuistik der subphrenischen Abscesse von W. Scheele (mit Tafel I) 41

Ueber drei Fälle von degenerativer (Huntington'scher) Chorea von W. Eliassow 65

Traumatische Neurose und Simulation von S. Stern 79

Zur Kenntniss der primären Sarkome des Darmes von J. Frohmann 101

II. Morphologisches.

Clasmatocyten, Mastzellen und primäre Wanderzellen von L. Schreiber und E. Neumann 123

Ueber Schistosoma reflexum des Menschen. Ein Beitrag zur Entwickelungsmechanik unter normalen und pathologischen Verhältnissen von R. Zander (mit Tafel II) 151

Beiträge zur Knochenpathologie von M. Askanazy (mit Tafel III bis V) 187

III. Experimentelles.

Ueber Phtalylhydroxylamin und verwandte Verbindungen von W. Lossen 241

Zur Kenntniss der Hydrocephalus-Flüssigkeit von E. Salkowski . . . 263

Die Hämolyse (Ehrlich), vom Gesichtspunkt osmotischer Störungen betrachtet von P. Baumgarten 277

Tetanusstudien. — Nach gemeinschaftlich mit J. T. Halsey und Fr. Ransom ausgeführten Untersuchungen von Hans Meyer . . 295

Digitized by Google

Seite

Ueber den Glycocollvorrath des thierischen Organismus. Ein Beitrag zur Frage des intermediären Stoffwechsels von Rudolf Cohn . 319

Ein verbessertes Nitrometer für die Stickstoffbestimmung nach der Methode von Dumas von Lassar-Cohn 341

Der Einfluss von Nierenveränderungen auf den Verlauf des Pankreas-Diabetes beim Hunde von A. Ellinger und A. Seelig 347

Sind in Filtraten von Streptococcen-Bouillonkulturen toxische oder immunisirende Substanzen nachweisbar? von P. Hilbert . . . 379

Ueber die Methodik der klinischen Kryoskopie von Th. Cohn 407

Ueber die Functionsfähigkeit des fettig degenerirten Herzens von W. Lindemann (mit Tafel VI und VII) 431

Ueber die Spaltungsproducte des Pferdeglobins von D. Lawrow . . . 445

Die Darstellung einer Methylpentose aus Hühnereiweiss von O. Weiss 455

Digitized by Google

ÜBER

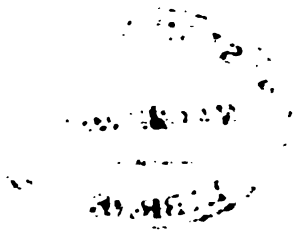
SAUERSTOFFTHERAPIE.

VON

E. v. LEYDEN

IN BERLIN.

Digitized by Google



Digitized by Google

BOSTON MEDIC
MAY 20 1998
LIBRARY

Mein lieber Freund!

Zur Feier Deines 60. Geburtstages am 25. Juli 1901 haben sich Deine Freunde, Verehrer und Schüler vereinigt, um Dir zum Ausdruck ihrer Gefühle der Freundschaft und Hochachtung dieses Werk, eine Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten, als Festesgabe zu überreichen. Ein Jeder hat sein mehr oder minder grosses Scherflein beigetragen.

Dass ich, Dein ältester Freund und Mitarbeiter, nicht fehlen durfte noch wollte, das bedarf keiner besonderen Versicherung. So nimm denn meine kleine Gabe freundlich an. Ich habe den Gegenstand, die Sauerstofftherapie, welcher ich seit mehreren Jahren ein besonderes Interesse zugewandt habe, gerade deshalb gewählt, weil ich mich erinnerte, dass wir Beide in gemeinschaftlicher Arbeit vor einer langen Reihe von Jahren die Sauerstofftherapie angewandt haben, und zwar mit günstigem, aufmunterndem Erfolge. Wenn wir trotzdem diese Forschungen nicht fortgesetzt haben, so liegt dies daran, dass sich gerade dem Kliniker so viele wissenschaftliche und praktische Fragen resp. Probleme aufdrängen, dass er leicht dazu kommt, das Angefangene aufzugeben und ein neues Thema zu bearbeiten.

In dem zweiten Bande des von Ziemssen und Zenker begründeten „Deutschen Archivs für klinische Medicin“ vom Jahre 1866/67, 4. u. 5. Heft, S. 488 bis 525 ist eine von uns beiden gemeinschaftlich verfasste Arbeit abgedruckt: „Ueber putride (foetide) Sputa nebst einigen Bemerkungen über Lungenbrand und putride Bronchitis“ — eine Arbeit, welche auch heute noch öfters citirt wird. Am Schlusse dieser Arbeit haben wir über einen Krankheitsfall berichtet, der mir noch sehr deutlich in Er-

Digitized by Google

innerung ist: ein junges Mädchen mit putrider Bronchitis; sie hatte im Unterlappen der linken Lunge eine grosse (nicht tuberculöse) Höhle mit amphorischem Hauche und entleerte ein dünnes, grünliches, übelriechendes Sputum. In demselben fanden wir die bekannten kleinen, weisslichen Pfröpfe, welche in einem körnigen Lager (Zoogloeamassen der Leptothrix) zahlreiche Marganinadeln enthielten. Neben den Leptothrixfäden und Körnern fanden wir zierliche, in lebhafter Bewegung befindliche Spirillen (Spirochaeten), welche wir abgebildet haben. Bei dieser Patientin machten wir einen Versuch mit Sauerstofftherapie, der uns zu weiteren derartigen therapeutischen Versuchen hätte ermuntern können.

„Im Monat Mai (1866) wurden Sauerstoffinhalationen zuerst mit Luft gemischt, später wurde täglich ein Gasometer voll rein angewendet und dies drei Wochen lang fortgesetzt. In dieser Zeit war der Zustand ungewöhnlich günstig. Patientin immer ausser Bett, erholte sich sichtlich. Der Husten bestand zwar fort, zuweilen sogar starker Hustenreiz. Der Auswurf weniger übelriechend, sonst aber von der früheren Beschaffenheit. Dieser günstige Zustand hielt noch einige Zeit nach dem Aussetzen der Inhalationen an, dann aber nahmen die Beschwerden wieder zu. Es trat wiederholt Frost und Hitze ein. Patientin lag wieder öfter im Bett, der Auswurf wurde reichlicher und stärker übelriechend. Diese Verschlimmerung hielt so hartnäckig an, dass ein Unterschied gegen den vorigen Monat ganz auffällig war. Daher wurden die Sauerstoffinhalationen im Anfange des Juli wieder angefangen und schon nach einigen Tagen war wieder ein besseres Befinden, Aufhören des Fiebers und Abnahme der Menge an Sputa bemerklich.“

Die Sauerstofftherapie spielt in der Geschichte der Medicin seit der Entdeckung dieses Körpers und der ebenso wichtigen Erkenntniss von seiner Bedeutung für die Athmung und das Leben (Priestley) eine hervorragende Rolle, indessen mit sehr wechselnder Intensität. Zu jener Zeit unseres therapeutischen Versuches war in Berlin durch Dr. Lender (Ozoneinathmung Ozonwasser) und durch Waldenburg eine frische Anregung gegeben, welche auch wohl der Anstoss zu unserem Vorgehen

Digitized by Google

gewesen sein mag. Indessen die wissenschaftliche Kritik, welche namentlich gegen Dr. Lender's Vorgehen sich richtete, drückte die Geltung der Sauerstofftherapie herab und so schlief dieselbe gerade in Deutschland wieder fast gänzlich ein.

In den anderen Ländern war dem nicht so. Aus publicirten Mittheilungen sowie aus meinen Erfahrungen im Auslande ersah ich, dass die Sauerstofftherapie in Frankreich, in Russland, in Oesterreich in grossem Ansehen stand und vielfach ausgeübt wurde. Aus den Zeitungen ersah ich, dass unser Freund, Hofrath Professor Nothnagel, als er Professor Billroth an einer schweren Pneumonie behandelte, die Sauerstoffinhalation zur Besserung der Athmung herbeizog. In Livadia sah ich, dass der hohe Kranke gegen asthmatische Beschwerden Sauerstoffinhalationen gebrauchte und begierig nach ihnen verlangte. Diese und ähnliche Erfahrungen erweckten mein Interesse für dieses Mittel von Neuem und veranlassten mich, Herrn Dr. M. Michaelis, Oberarzt auf meiner Klinik, anzuregen, dass er den Sauerstoff wieder zur Anwendung und Prüfung auf der Klinik in die Hand nehmen möge.

Unsere Untersuchungen und Erfahrungen darüber hat Herr Michaelis auf dem XVIII. Congress für Medicin vorgetragen [1]), in diesem Vortrage hat derselbe die Geschichte der Sauerstofftherapie ausführlich gegeben und auch unseres Antheiles aus dem Jahre 1866 gedacht.

Unter den von Dr. Michaelis angestellten therapeutischen Versuchen, in welchen sich die Sauerstofftherapie für nützlich erwies, sind zu nennen: a) Vergiftungen: Morphiumvergiftung, Strychninvergiftung, ferner Kohlenoxydvergiftung, bei welcher sie schon vor Jahren von W. Kühne angewandt und als hülfreich, eventuell als lebensrettend erwiesen wurde.

Dagegen konnte in Fällen von Diabetes, von Leukaemie, von perniciöser Anaemie kein Nutzen constatirt werden, bei Chlorose waren die Erfolge gut.

Ein wichtiges Feld an Problemen boten Herz- und Lungenkranke für die Sauerstofftherapie dar. Denn hier ist ja gerade in der Störung der Athmung und dem Auftreten der Cyanose

---

[1]) M. Michaelis: Ueber Sauerstofftherapie.

Digitized by Google

die Lebensgefahr gegeben. Die Frage der Bedeutung der Sauerstofftherapie in diesen Fällen kann begreiflicher Weise nicht leicht definitiv beantwortet werden. Denn als ein Heilmittel, welches in den schwersten Situationen der Dyspnoe rettend auftritt, kann die Sauerstoffeinathmung nicht betrachtet, ein solcher zauberhafter Effect nicht von ihr erwartet werden. Andererseits war man in leichteren Fällen, die sich bessern, versucht, zu sagen, dass die Besserung auch ohne diesen therapeutischen Eingriff erfolgt wäre. Wir bedürfen längerer Erfahrung, um den Werth der Sauerstofftherapie für solche Fälle zu entscheiden. Ich glaube aber schon jetzt so viel sagen zu dürfen, dass in der Mehrzahl der Fälle von Dyspnoe, wenn dieselbe nicht gar zu hochgradig ist, die Sauerstoffeinathmung helfend eintritt und die übrige Therapie unterstützt. Das letztere muss freilich hinzugefügt werden, es würde nicht richtig und nicht rationell sein, den Werth der Sauerstofftherapie abmessen zu wollen, in Fällen, wo man sich auf sie allein verlässt und die andere bewährte Medication fortlässt. In jedem Falle soll die Sauerstoffeinathmung als Unterstützung der übrigen bewährten Therapie herbeigezogen werden. In sehr schweren Fällen von Dyspnoe ist die Sauerstoffeinathmung nicht selten dem Patienten durch die an sich geringe, aber doch vorhandene Anstrengung, welche mit dem Apparat gesetzt wird, lästig und schliesslich unmöglich. In solchen Fällen dürften sauerstoffhaltige Kissen, bei welchen der Sauerstoff durch Druck vom Arzte eingetrieben wird, nützlicher sein als die Athemmaske.

Den meisten Patienten war die Sauerstoffinhalation selbst bei hochgradiger Dyspnoe erquicklich und sie verlangten danach. Schon dieses würde genügen, um ihre Anwendung für indicirt zu halten. Aber ich glaube auch jetzt schon mehr sagen zu dürfen, so viel, dass wir Herzkranke im Stadium schwerer Compensationsstörung mit combinirter Behandlung in die Höhe gebracht haben, nachdem vorher die übliche Behandlungsweise (exclusive Sauerstoff) ohne Erfolg angewandt worden war.

Unter den Lungenkrankheiten war namentlich in Fällen von Asthma bronchiale die Sauerstoffinhalation erleichternd und hülfreich und auch bei chronischem Emphysem haben wir Erfolge, zum Theil schöne Erfolge zu verzeichnen. Einen dieser Fälle, der besonders geeignet und beweisend war, werde ich am Schlusse

Digitized by Google

mittheilen. Ich habe diese Patientin, eine 37 jährige Arbeiterfrau mit chronischer Bronchitis, Dyspnoe und starker Cyanose, im Verein der Charité-Aerzte (Sitzung vom 4. Januar 1900) vorgestellt, um die Wirkung der Sauerstoffinhalationen zu demonstriren. Auch M. Michaelis hat über denselben Fall in seinem Congressvortrage berichtet. Patientin ist vor Kurzem wieder auf die medicinische Klinik gekommen, mit nahezu denselben Erscheinungen wie damals (in der Zwischenzeit ist es ihr ziemlich gut gegangen) und wiederum hat sich die Sauerstofftherapie bewährt.

Ehe ich über diesen Krankheitsfall berichte, will ich noch hervorheben, dass in den letzten Jahren die Sauerstofftherapie in weiten ärztlichen Kreisen zur Anwendung gekommen ist und dass wir diesen Erfolg unserer Initiative zuschreiben dürfen. Dass es ohne gute Erfolge nicht dazu gekommen wäre, ist wohl nicht zu bezweifeln. Ja, im Publicum hat die Sauerstofftherapie so viel Vertrauen und Beifall gefunden, dass schwindelhafte Unternehmungen ohne alle reale Berechtigung sich aufgethan und nicht verfehlt haben, das Vertrauen und die Kritiklosigkeit des Publicums für sich auszunutzen.

Im Anschluss an unsere Untersuchungen auf der Klinik sind zwei weitere Untersuchungsreihen aufgenommen und durchgeführt worden. Die eine, von Herrn Dr. Wohlgemuth, beschäftigt sich mit der Frage des Nutzens von gleichzeitigen Sauerstoffinhalationen bei der Chloroformnarkose. An den bis jetzt von ihm beobachteten 170 Fällen von Sauerstoffchloroformnarkose, die er theils auf der Bergmann'schen Klinik, theils auf der von Israel und seiner eigenen beobachtete, fand er bei gleichzeitiger Sauerstoffinhalation fast constant langsame und gleichmässige Pulsfrequenz, keine Athemstörungen, keine Cyanose. Das Erwachen aus der Narkose war ein ausserordentlich schnelles, die Nachwirkungen des Chloroforms äusserst geringe. Ob bei dieser Art von Sauerstoffchloroformnarkose der Chloroformtod völlig vermieden oder doch wesentlich seltener gemacht werden kann, wird sich allerdings erst nach einer beträchtlich grösseren Zahl von Narkosen sagen lassen.

Die zweite Arbeit, von Herrn Brat, über gewerbliche Methaemoglobinvergiftungen und Sauerstoffinhalationen, ist grossentheils auf der I. med. Klinik gearbeitet. Herr Brat konnte zuerst bei

Digitized by Google

einer ungewöhnlich grossen Zahl von derartigen Vergiftungen, die ihm als Gewerksarzt bei grossen Anilinfabriken zur Beobachtung kamen, den praktischen Nutzen der Sauerstoffinhalationen constatiren. Es gelang ihm aber auch, sowohl durch das Thierexperiment wie durch spectroskopische Untersuchungen des Blutes, in Fällen von Anilinvergiftungen beim Menschen den exacten Nachweis einer günstigen, eventuell lebensrettenden Einwirkung der Sauerstoffinhalationen zu erbringen. Am intensivsten zeigte sich diese Einwirkung bei gleichzeitiger Venaesection, welche letztere, nach Brat, durch Erhöhung des Alkalescenzgrades des Blutes der Sauerstoffaufnahme einen besonders günstigen Boden schafft.

Noch weiter hat sich die Anwendung der Sauerstofftherapie ausgedehnt. In vielen Badeorten, welche für verschiedene Lungenkrankheiten, für chronisches Emphysem und Asthma bronchiale renommirt sind, wurden in den letzten Jahren die Sauerstoffinhalationen zur Inhalationstherapie hinzugefügt.

Ferner ist mir bekannt geworden, dass auf mehreren geburtshülflichen Kliniken Einrichtungen zur Anwendung der Sauerstofftherapie bei Eklampsie getroffen sind.

Die Sauerstofftherapie ist also in erfreulichem Aufblühen begriffen. Wir hoffen, dass ihre erweiterte Anwendung den Kranken zum Wohle gereichen möge und dass wir noch festere Indicationen und wissenschaftliche Beweise für ihre Wirkung gewinnen werden.

Ich lasse die Mittheilung des schon genannten Krankheitsfalles folgen.

Krankengeschichte.

I.

Patientin, die 36 jährige Arbeiterfrau Glomer, hat im Jahre 1890 Influenza und Lungenentzündung durchgemacht, seitdem leidet sie andauernd an Husten und Auswurf; schon bei mässigen Körperanstrengungen tritt Athemnoth ein. In den nun folgenden Jahren wurde sie poliklinisch von Herrn Professor

Digitized by Google

Kroenig behandelt, welcher die Güte hatte, uns mitzutheilen, dass er die Diagnose schon damals auf chronische Bronchitis und Lungenemphysem gestellt hatte. Während der dritten Schwangerschaft der Patientin im Jahre 1899 traten heftige Anfälle von Husten und Athemnoth auf. Dieselben liessen mit der um die Mitte October 1899 erfolgten Entbindung nach, bis sie dann wieder um Mitte December so heftig wurden, dass Patientin am 27. December die Charité aufsuchte. — Bei ihrer Aufnahme bot Patientin die Erscheinungen höchster Dyspnoe und Cyanose dar. Die Zahl der Athemzüge betrug 36 bis 40 per Minute, Puls 130, regelmässig, aber klein. Die Haut des ganzen Körpers war von graublauer (aschfarbener) Beschaffenheit, Lippen und Fingernägel schwarzblau. Die Untersuchung der Lungen ergab hochgradiges Emphysem. Auswurf reichlich, Tuberkelbacillen in demselben nicht gefunden. Kein Fieber. Urin frei von Eiweiss. — Diese Patientin wurde nun mit Sauerstoffinhalationen behandelt. Die Wirkung derselben war eine ungewöhnlich eclatante: ich habe dieselbe im Verein der Charité-Aerzte demonstrirt, wie wir es auf der Klinik mehrfach beobachten konnten. Die Patientin sass da mit einer deutlichen Dyspnoe und mit deutlicher Cyanose: die Lippen sind blau, ebenso die Wangen und Fingernägel. Jetzt wenden wir die Sauerstoffinhalation an und nach ca. 1 bis $1^1/_2$ Minuten ist die cyanotische Färbung verschwunden und einer normalen Röthung gewichen. Diese normale Färbung hält eine Weile (5 bis 10 Minuten) an, um dann wieder der Cyanose Platz zu machen, welche dann eine neue Sauerstoffinhalation erfordert. Mit dem Weichen der Cyanose ist eine Erleichterung der Athmung, Verschwinden der starken Dyspnoe und eine wesentliche Besserung verbunden. Der demonstrirte Effect ist sehr augenfällig.

Diese Therapie wurde bei der Patientin fortgesetzt. Wir wählten das Princip, die Sauerstoffinhalation nicht lange, d. h. nicht in langen Sitzungen anzuwenden, dafür aber so oft als möglich dem Herzen ein sauerstoffreicheres Blut zuzuführen.

II.

Patientin, Frau Glomer, wurde am 3. März 1901 zum zweiten Male in die I. medicinische Klinik aufgenommen. Sie

Digitized by Google

war im Januar 1900 als wesentlich gebessert von Station 17 entlassen worden und verbrachte die nächsten Wochen in recht leidlichem Wohlbefinden. Die leichteren Arbeiten konnte sie in ihrer Wirthschaft verrichten, während bei schwerer, mit körperlicher Anstrengung verbundener Arbeit allerdings bald Athemnoth eintrat. Durch eine Fahrt bei nasskaltem Wetter auf dem Vorderperron der Pferdebahn zog sie sich eine neue, mit Fieber verbundene Verschlimmerung ihres Lungenleidens zu. Im Anschluss daran stellten sich die alten Beschwerden ihres Emphysems nach und nach in verstärktem Maasse wieder ein. Erst mit Beginn der wärmeren Jahreszeit besserte sich der Zustand, so dass sie die grössere Zeit des Sommers über immer mit kleineren Unterbrechungen sich leidlich wohl fühlte und sich wiederholt in der Charité in verhältnissmässig gutem Zustande vorstellte. Mit Beginn des Herbstes und der kälteren Temperatur erfolgte wieder eine allmählich fortschreitende Verschlimmerung ihres Leidens. Häufig traten heftige Anfälle von Bronchitis auf; jedesmal mit Athemnoth, Herzklopfen, Kopfschmerzen und Cyanose, welche die Patientin selbst an der intensiven Blaufärbung ihrer Nägel controlirte. Seit Weihnachten 1900 musste die Patientin dauernd das Bett hüten. Es bestand starker Husten, reichlicher, hin und wieder blutig tingirter Auswurf. Es stellten sich Stiche unter dem rechten Rippenbogen ein, und vorübergehend schwollen Füsse und Unterleib an. Der Appetit lag ganz darnieder, die Urinmenge wurde spärlicher. Ein anfangs März zugezogener Arzt ordnete ihre sofortige Ueberführung in die Charité an.

Als die Patientin am 8. März 1901 aufgenommen wurde, war sie körperlich äusserst heruntergekommen. Sie nimmt im Bett eine fast sitzende Stellung ein. Gesicht, Schleimhäute und Zunge sind, wie die Fingernägel, dunkelblau gefärbt.

Temperatur 37,0. Extremitäten kühl. Es besteht Orthopnoe.

Puls 114, klein und debil.

Athmungsfrequenz: 30 bis 40, die Hülfsmuskeln treten lebhaft in Action; bei der Inspiration bemerkt man tiefe Einziehungen der Schlüsselbeingruben und Zwischenrippenräume. Das Gesicht zeigt einen angstvollen leidenden Ausdruck. Lungengrenzen: vorn rechts unterer Rand der 7. Rippe, hinten 12. Brustwirbeldorn; sie sind nicht verschieblich.

Digitized by Google

Starker Husten mit reichlichem Auswurf (keine Tuberkelbacillen).

Die Percussion ergiebt geringe Dämpfung über der rechten Spitze, sonst lauten, fast tympanitischen Schall am übrigen Thorax; die Auscultation etwas verlängertes Athemgeräusch mit zahlreichen, trockenen Geräuschen; in den unteren Lungenpartien vorn und hinten beiderseits feuchte Rasselgeräusche.

Die Herzdämpfung ist verkleinert; der Spitzenstoss liegt in der Mamillarlinie im 6. Intercostalraum, die Herztöne dumpf, aber rein. Arterie weich und gerade. An den Schläfen bemerkt man Pulsiren der Gefässe. Die Venen der Bauchdecken sind stark gefüllt.

Die Lebergegend ist bei Palpation schmerzhaft, die Leberdämpfung reicht bis vier Finger breit unter den Rippenbogen. Die Knöchel des rechten Fusses sind mässig ödematös.

Der Urin wird willkürlich entleert; Menge 700, spec. Gewicht: 1020 bis 1030; Farbe dunkelgelb, mit starkem Ziegelmehlsediment. Kein Eiweiss, Zucker oder Diazoreaction.

Sofort nach der Aufnahme erhält die Patientin eine Inhalation von 20 Liter Sauerstoff. Der Erfolg ist ein ebenso überraschender wie bei der ersten Aufnahme; die Cyanose verschwindet. Gesicht, Lippen, Zunge und Fingernägel werden frischroth; die Athmung wird ruhig und gleichmässig, nicht angestrengt. Die Zahl der Athemzüge sinkt von 36 auf 24, die Zahl des Pulses von 116 auf 104. Es besteht subjectives Wohlbefinden, das längere Zeit nach der Einathmung noch anhält. Ebenso ist nach 10 Minuten noch die Zahl der Athemzüge bis auf 28 herabgesetzt, die Zahl der Pulse 108, während allmählich die Cyanose wieder stärker zu werden anfängt.

Patientin bekam als medicatio Digitalis Infus. von 0,5 auf 200; im Verlaufe der nächsten acht Tage insgesammt 2,0 g. Täglich wurden die Sauerstoffinhalationen drei- bis viermal vorgenommen, mit dem gleichen Resultate eines länger andauernden subjectiven Wohlbefindens nach der Inhalation, und dem objectiven Befunde: Verschwindens der Cyanose, Verminderung der Puls- und Athmungsfrequenz.

Das Nachlassen der Puls- und Athmungsfrequenz ist ersichtlich aus folgender, von Herrn Dr. Rogowin (aus Kiew) aufgestellten Tabelle:

Digitized by Google

	Vormittags				Nachmittags			
	vor der Inhalation		nach der Inhalation		vor der Inhalation		nach der Inhalation	
	Respiration	Puls	Respiration	Puls	Respiration	Puls	Respiration	Puls
9. März	36	114	24	105	32	120	26	110
11. „	30	116	28	108	36	118	32	110
12. „	32	108	26	100	36	118	30	108
13. „	30	112	26	102	32	118	30	110
15. „	32	118	30	112	32	116	28	107
16. „	34	112	26	102	—	—	—	—
18. „	30	116	26	104	26	108	26	102
19. „	28	104	28	100	28	110	24	102
22. „	28	108	24	100	30	110	30	100

Der Zustand der Patientin hat sich jetzt (22. März) im Verhältniss zu der Aufnahme wesentlich gebessert. Das subjective Befinden ist ein gutes, wenn auch zeitweise in Folge stärkeren Hustenreizes vorübergehende Athemnoth und Beschwerden auftreten. Die Cyanose hat wesentlich nachgelassen. Die Respiration, früher 36 angestrengt, beträgt jetzt 28, ist auch schon auf 26 Athemzüge in der Minute heruntergegangen, ist ruhig, gleichmässig. Pulsfrequenz, früher 116, jetzt für gewöhnlich 108. Puls ist wesentlich kräftiger geworden, gleichmässig. Die Oedeme sind geschwunden. Schmerzen in der Lebergegend haben nachgelassen; die Leberdämpfung selbst ist circa zwei Finger breit zurückgegangen. An einzelnen Tagen mussten die Sauerstoffinhalationen, da der Apparat für Eklamptische der geburtshülflichen Abtheilung geliehen war, ausgesetzt werden, und konnte dann stets, vor Allem auch in dem subjectiven Befinden der Patientin eine Verschlechterung beobachtet werden.

Die Patientin ist Mitte April in einem relativ sehr guten Zustande nach Hause entlassen worden.

Digitized by Google

ZUR

KLINIK DER DARMBLUTUNGEN.

VON

H. NOTHNAGEL

IN WIEN.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die Beantwortung der Frage, welchen anatomischen Quellen und welchen ätiologischen Momenten aus dem Darm entleertes Blut seinen Ursprung verdanke, kann in den allermeisten Fällen leicht und sicher gegeben werden.

Andere Male ist volle Klarheit nicht zu erlangen, aber es lässt sich doch auf Grund bestimmter Erscheinungen eine mehr oder weniger wahrscheinliche Diagnose aufstellen. So verhält es sich bezüglich der Blutungen aus gewissen selteneren Geschwürsformen, bei Embolie der arteria mesenterica, bei schweren anämischen Zuständen, bei Invagination und Achsendrehung und dergleichen mehr.

Endlich aber giebt es freilich sehr seltene Fälle, wo die — wirklich oder vermeintlich — sorgfältigste Untersuchung vollständig im Stiche lässt, wo jeder Anhaltspunkt für eine diagnostische Combination fehlt. Rathlos steht man der Darmblutung gegenüber, angewiesen auf hypothetische Speculationen. Bei dem Fehlen aller thatsächlichen Grundlagen greift man zu den verschiedensten Deutungen, die eine so unbeweisbar wie die andere. Der mangelnden Diagnose entsprechend tasten die erfolglosen therapeutischen Versuche im Dunkeln. Es ist praktisch nicht unwichtig, wenigstens zu wissen, an welche Möglichkeiten überhaupt man unter solchen Verhältnissen auf Grund anatomischer und klinischer Erfahrung denken darf oder muss.

Die Fälle der letztgenannten Reihe, welche ich im Auge habe, lassen sich kurz folgendermaassen charakterisiren: das Individuum verliert in grösseren oder kleineren Intervallen Blut aus dem Darm. Die Menge desselben kann wechseln; sie ist zuweilen so bedeutend, dass ausgesprochene Anämie eintritt. Das entleerte Blut ist bald ziemlich hell, bald mehr dunkel. Es wird das eine Mal allein entleert, andere Male in verschiedenen Beimengungs-

Digitized by Google

verhältnissen zu den Fäces. Der Blutabgang kann sich auf eine Entleerung beschränken, oder er kann sich tagelang wiederholen. In den Zwischenzeiten erholt sich der Kranke schnell von der Anämie.

Charakteristisch ist nur, dass, abgesehen von der Enterorrhagie und der vielleicht nachfolgenden Anämie, das Individuum keine anderweitigen Erscheinungen darbietet. Die Functionen des Magens und Darms sind durchaus in Ordnung. Der ganz normale Stuhl erfolgt auf das Regelmässigste täglich. Es besteht absolut kein Schmerz. Und die Gesammtuntersuchung des ganzen Körpers, nicht bloss die des Abdomen, lässt nicht die mindeste Abweichung von der Norm erkennen.

In dieser Weise kann sich die Sache jahrelang hinziehen. Der Verlauf zeigt, dass es sich um ein seinem Wesen nach gutartiges, nicht progressives Uebel handelt. Aber die wiederholten Blutungen mit ihrer consecutiven Anämie beeinträchtigen doch zeitweilig die Leistungsfähigkeit des Individuums, ja können gelegentlich selbst den Tod herbeiführen.

Selbstverständlich kann in einem solchen Falle von einem analytischen Gange der Diagnose keine Rede sein; denn abgesehen von der Blutung selbst giebt es ja gar keine Symptome zu analysiren. Höchstens kann man aus der Beschaffenheit des Blutes oder aus seinen Mischungsverhältnissen mit dem fäcalen Darminhalt Vermuthungsschlüsse machen, aus welchem Darmabschnitt das Blut stammen könnte; doch ist bekanntlich auch in dieser Beziehung grosse Vorsicht geboten.

Welche Möglichkeiten sind unter diesen Umständen in die diagnostische Erwägung zu ziehen?

Eine der ersten Vermuthungen ist die auf ulcus ventriculi oder duodenale rotundum. Sie drängt sich um so leichter auf, je dunkler, theerartiger das Blut ist, und namentlich wenn die Enterorrhagie zum allerersten Male eintritt. Denn möglich ist es ja, dass diese Geschwürsform anscheinend ganz „latent“ bestehen kann, bis die Enterorrhagie plötzlich ihre Existenz verräth. Ist jedoch dieser Verdacht rege geworden, dann wird es meist gelingen, noch irgend welche weitere Erscheinungen zu ermitteln, die denselben zu unterstützen geeignet sind, und nur wegen ihrer geringen Intensität von dem Patienten bis dahin

Digitized by Google

nicht beachtet waren. Ferner dürfte es nur ausnahmsweise vorkommen, dass bei diesem ätiologischen Moment die Enterorrhagie in der vorstehend skizzirten bezüglich des Ursprungs ganz dunkeln Weise zu öfteren Malen sich wiederholt. Alle diese Umstände zusammengenommen entrücken solche Fälle doch meist der vollständigen diagnostischen Rathlosigkeit.

Dann kommen benigne Darmgeschwülste in Betracht: Angiome, aber auch gefässreiche Adenome, Fibrome, Myome. Dieselben können erfahrungsgemäss zuweilen völlig symptomenlos bestehen, als zufälliger Befund bei der Nekropsie erscheinen — und denkbar ist es wohl, dass eine solche, im Uebrigen latente Geschwulst einmal die Quelle einer ätiologisch dunkeln, wiederkehrenden Enterorrhagie wäre. Persönlich habe ich freilich dieses Vorkommniss bisher nicht beobachtet; auch ist mir kein solches Beispiel aus der Literatur bekannt. Und wie selten Derartiges sich ereignen dürfte, leuchtet ein, wenn man Folgendes noch in Erwägung zieht. Die gutartigen Darmgeschwülste kommen erfahrungsgemäss bei Kindern öfters vor als bei Erwachsenen, und haben ihren häufigsten Standort im Rectum. Berücksichtigt man nun, dass nach einer Angabe von Bokai unter 65 970 Patienten nur 25 (16 Knaben, 9 Mädchen) Mastdarmpolypen hatten, und dass gerade diese letzteren ausser den Blutungen auch noch andere Symptome veranlassen, die auf sie den Verdacht zu lenken vermögen (Tenesmus, Unregelmässigkeiten der Defäcation), so wird man zu dem Ergebniss gelangen müssen, dass bei Darmblutungen ganz unklaren Ursprungs benigne Tumoren im Ganzen eine ungemein geringe Wahrscheinlichkeit für sich haben.

Handelt es sich um weibliche Kranke, so wird selbstverständlich auch die Möglichkeit zu erwägen sein, ob nicht die fragliche Blutung aus dem Darm eine vicariirende für ausgebliebene Menstrualblutung sei. So ausserordentlich selten dieses Vorkommniss ist, darf es doch nicht geleugnet werden. Ob es im concreten Falle anzunehmen sei, darüber wird man sich wohl ohne Schwierigkeit Aufklärung verschaffen können.

Eine besondere Gruppe wird durch die Fälle gebildet, in welchen die Darmblutung als eine parenchymatöse, bei makroskopisch ganz unveränderter Darmwand, offenbar in Folge von mikroskopischen Alterationen der Gefässwandungen eintritt.

Digitized by Google

Die Prototypen dieser Art geben die altbekannten Erfahrungen bei Icterus, schweren Anämien und dergleichen. Vor 20 Jahren bereits habe ich hervorgehoben (Die Symptomatologie der Darmgeschwüre. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 200), dass derartige Enterorrhagien auch noch bei anderen Zuständen vorkommen können. Ich theilte einige Beispiele von Phthisikern mit, bei denen Blutungen aus der unveränderten, nicht ulcerösen Schleimhaut stattgefunden hatten. F. Müller hat ferner darauf hingewiesen, dass auch bei längerem Hungern Darmblutungen auftreten können.

Für die klinische Beurtheilung bieten alle diese Fälle keine besonderen Schwierigkeiten, wenigstens insofern nicht, als man doch bei ihnen die Möglichkeit eines diagnostischen Ausweges vor sich hat, wenn man freilich auch bei einem Tuberculösen nie wird bestimmen können, ob es sich um eine parenchymatöse Blutung oder um eine aus einem Geschwür handelt.

In diese Kategorie gehört anscheinend auch eine jüngst von Huismans (Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 47) mitgetheilte Beobachtung. Ein zwölfjähriger Knabe hatte im Herbst 1899 schwere Darmblutung, erholte sich danach vollkommen. Im Frühjahr 1900 Wiederholung derselben: eines Morgens fühlte sich der Knabe matt, als er gerade in die Schule gehen wollte; er legte sich deshalb ins Bett, und nach einigen Stunden zeigte sich der erste theerfarbene Stuhl. Die blutigen Entleerungen dauerten unstillbar. Es bestand leichtes Fieber; aber der klinische Befund zeigte sonst keinerlei Abnormität. Nach 14tägiger Dauer Tod in hochgradigster Anämie. Post mortem (nur die Bauchhöhle durfte eröffnet werden) fand sich das Colon vom Coecum bis zur Flexura sigmoidea mit theerartigen Massen erfüllt; aber die Wand des ganzen Colon, ebenso wie der ganze Dünndarm normal; auch die mikroskopische Untersuchung ergab „weder an den Gefässen noch an den Drüsenschläuchen kleinzellige Infiltration. Mittlere Arterien collabirt, Capillaren strotzend mit Blut gefüllt". — Der Verfasser geht verschiedene Möglichkeiten der Auffassung durch, bemerkt, dass der Vater des Knaben „an einem Spitzenkatarrh leidet", und erwähnt die von mir (nicht von Mannaberg, wie er irrthümlich citirt) beschriebenen ähnlichen Fälle parenchymatöser Blutungen bei Phthisikern. Er hält schliesslich,

Digitized by Google

unter allem Vorbehalt, die Deutung für die annehmbarste, dass es sich vielleicht um eine „forme fruste der purpura haemorrhagica resp. des morbus maculosus Werlhofii“ gehandelt habe. Selbstverständlich kann keine bestimmte Auffassung erwiesen werden. Fest steht nur, dass es sich um eine parenchymatöse Darmblutung gehandelt hat bei einem Individuum, bei welchem sonst keinerlei andere pathologische Veränderungen aufgefunden werden konnten. Jedenfalls ist die Beobachtung lehrreich, und erläutert die zuweilen bestehende Schwierigkeit der Auffassung einem concreten Falle gegenüber. Derartiges mit Sicherheit zu diagnosticiren, wird wohl nie möglich sein; wir werden uns dabei wohl immer auf Vermuthungen beschränken müssen.

Als eine freilich ungemein seltene Quelle ist in solchen dunkeln Fällen von Blutung auch das Platzen eines kleinen Aneurysma der Darmwand in Betracht zu ziehen. Ich habe auf dieselbe bereits in meiner Bearbeitung der Darmkrankheiten hingewiesen. Die von Naunyn betonten Fälle von Darmblutungen, die aus Aneurysmen der Leberarterienäste stammen, gehören nur im weiteren Sinne zu unserem Thema, weil bei ihnen allerdings wohl die sichere Erkenntniss des Ursprungs unmöglich ist, aber in den einzelnen Fällen immerhin Symptome bestanden, welche die Aufmerksamkeit in diese bestimmte Richtung lenken konnten.

Ich komme jetzt zu der Gruppe, welche praktisch als die bedeutungsvollste erscheint. Als wirksamste Erläuterung, wie solche Fälle in der Wirklichkeit sich gestalten, welche Schwierigkeiten sie der Diagnose entgegenstellen können, und in wie überraschend einfacher Weise schliesslich doch die Aufklärung sich gestalten kann, sei eine Beobachtung hergesetzt, die ich Jahre hindurch verfolgt habe.

Patient, jetzt 51 Jahre alt (geb. 1849), Maurer. Keinerlei hereditäre Belastung, keine Syphilis, sehr mässiger Potus; hat vier gesunde Kinder. Ueberstand in seinem zweiten Lebensjahre Masern, im siebenten Blattern. Sonst war er vollkommen gesund bis zu seinem 29. Lebensjahre, d. h. bis 1878. In diesem Jahre bemerkte er eines Tages, dass mit dem Stuhle Blut abging; dabei keinerlei Schmerzen. Diese Blutungen wiederholten sich in den folgenden Jahren öfters, dauerten jedoch stets nur kurze Zeit. Im September 1887 bemerkte Patient, dass mit jedem

Digitized by Google

Stuhlgange Blut abging; gleichzeitig trat Ohrensausen auf. Patient lag sechs Wochen zu Bett, worauf die Erscheinungen zurückgingen. Nach 14 Tagen traten jedoch abermals Blutungen auf unter zunehmender Mattigkeit und Schwäche. Patient wurde am 18. December 1887 zum ersten Male in die Klinik aufgenommen.

Die Blutbeimengung zum Stuhl dauerte bis zum 29. December. Am 12. Januar 1888 abermals Blutbeimengung zum Stuhl, welche in wechselnder Menge bis zum 27. Januar andauerte. Von diesem Tage an entschiedene Besserung. Am 10. Februar 1888 wurde Patient geheilt entlassen. Bis zum 8. März 1889 befand er sich vollkommen wohl; an diesem Tage begann sein altes Leiden, mit täglich nach der Stuhlentleerung auftretenden Blutungen, von Neuem.

Die Blutungen dauerten bis zum 12. April 1889. Am 3. Mai 1889 liess sich Patient wegen grosser Schwäche und Blutleere ins Spital aufnehmen. Am 4. Juni wurde er wieder entlassen. — Bis zum 20. Juli 1895 war er dann vollkommen wohl; an diesem Tage trat die Blutung in derselben Weise abermals auf und dauerte bis zum 26. August; hierauf Pause von acht Tagen und abermaliges Auftreten der Blutung durch einige Tage. Während der ganzen Zeit war der Stuhl regelmässig. Grosse Mattigkeit veranlasste den Patienten, sich in die Klinik aufnehmen zu lassen. Die Blutungen dauerten in wechselnder Intensität bis zum 9. October. Am 14. October wurde er geheilt entlassen. — Bis zum 6. August 1896 wieder Wohlbefinden. Von diesem Tage an erneuerten sich die Blutungen beim Stuhl und wiederholten sich Tag für Tag, unter zunehmender Abnahme der Kräfte des Patienten. Am 12. September musste er die Arbeit aufgeben und suchte am 20. September wegen fortdauernder Blutungen das Spital auf. Es bestanden Hinterhauptskopfschmerzen und Ohrensausen. Vor der Spitalsaufnahme gebrauchte Patient Secale ohne Erfolg.

Bis zum 29. September dauerten die Blutungen an. Von diesem Tage an sistirten sie wieder; der Kräftezustand des Patienten besserte sich allmählich und am 28. November verliess er bei vollem Wohlbefinden das Spital. Bis zum 25. April 1897 wieder frei von allen Beschwerden. An diesem Tage trat nach einer Arbeit, die eine besondere Kraftleistung erforderte, eine

Digitized by Google

profuse Blutung auf, die sich jedoch nach eintägiger ruhiger Bettlage nicht wiederholte. Am 15. October 1899 traten abermals Blutungen auf. Dieselben wiederholten sich nun täglich. Patient suchte wegen zunehmender Schwäche am 23. November wieder die Klinik auf. Am 27. Januar 1900 wurde er geheilt entlassen.

Er ging wieder seiner Arbeit nach; bei jeder grösseren Anstrengung trat aber Athemnoth ein. Im Uebrigen befand er sich vollkommen wohl.

Am 15. November 1900 entleerte Patient vor dem Stuhlgange ungefähr $^1/_8$ Liter Blut. Seither wiederholten sich die Blutungen täglich. Die Athembeschwerden nahmen zu. Patient wurde schliesslich in Folge der Blutungen so schwach, dass er die Arbeit nicht mehr fortsetzen konnte, und am 4. December gezwungen war, wiederum die Klinik aufzusuchen.

Der Kürze wegen fasse ich die Ergebnisse der Untersuchungen, welche im Laufe der 13 Jahre bei den vielen Aufenthalten des Patienten in meiner Klinik nach allen Richtungen hin auf das Eingehendste vorgenommen wurden, übersichtlich zusammen, weil dieselben in ermüdender Gleichförmigkeit sich wiederholten.

Patient ist kräftig gebaut, hat starke Muskeln, gut entwickeltes Fettpolster. Beim jedesmaligen Eintritt in das Krankenhaus ist er hochgradig anämisch, bietet alle klinischen Symptome einer bedeutenden Anämie: allgemeines Hinfälligkeitsgefühl, Ohrensausen, Dyspnoe bei Bewegungen u. s. w. Die oft wiederholte Blutuntersuchung ergab immer den Befund einer einfachen (traumatischen) Anämie. Nach dem Sistiren der Blutung erholte sich der Kranke stets unter Darreichung von Eisen, gewann schnell sein Kraftgefühl und die normale Färbung, entsprechend der Regeneration des Blutes, wieder.

Die Körpertemperatur war fast immer normal oder subnormal, nur zweimal im Laufe der Jahre erhob sie sich in den ersten Tagen des Spitalaufenthaltes Abends bis 38° und sogar bis 38,7°, um aber dann nach wenigen Tagen wieder ganz normal zu werden.

Alle Organe liessen niemals, weder in ihren Functionsäusserungen, noch bei der physikalischen resp. chemischen Untersuchung, je die mindeste Abweichung von der Norm erkennen (abgesehen von den erwähnten Zeichen der Anämie, die immer wieder schnell schwanden).

Digitized by Google

Das Abdomen, zahllose Male untersucht, zeigte gar keine Abnormität.

Der Kranke hatte nie Schmerzen bei den Blutungen.

Hämorrhoidalknoten bestanden nicht. Die wiederholte Exploration des Rectum mit dem Finger ergab gar nichts Abnormes. Ebensowenig liess die Spiegeluntersuchung des Mastdarmes (auch von fachmännischer chirurgischer Seite vorgenommen) irgend etwas sehen, was Aufklärung geben konnte.

Die Stuhlentleerung war alle die Jahre hindurch ganz regelmässig, nur mit den geringen Schwankungen, wie sie auch bei ganz Gesunden vorkommen. Fast stets täglich eine geformte Entleerung, von normaler Consistenz, Farbe, Gestalt. Gelegentlich war die Kothsäule einmal dünner, oder es wurden auch einzelne getrennte kleine Ballen entleert; es blieb wohl auch hier und da einmal die tägliche Entleerung aus, ein anderes Mal war dieselbe mehr oder weniger breiig — alles dies durchaus in den physiologischen Breiten liegende Schwankungen. Niemals fand sich in den normalen Zeiten das geringste Pathologische dem Stuhl beigemengt. Ein einziges Mal (im Mai 1889) waren dem festen lichtgelben Stuhl während weniger Tage kleine Schleimklümpchen aufgelagert, in denen sich Rundzellen und gelb pigmentirte Epithelien erkennen liessen.

Das einzig Pathologische bildete die zeitweilige Entleerung von Blut per anum. Die Menge des Blutes schwankte von wenigen bis zu 200 bis 300 ccm. Die Farbe war bald mehr hell, bald mehr dunkel; nie theerartig. Gewöhnlich geschah die Blutausscheidung nur einmal im Laufe von 24 Stunden — stets schmerzlos. Sie erfolgte zuweilen ganz allein, häufiger zusammen mit der Kothentleerung, dieser voraufgehend, oder nachfolgend, oder gleichzeitig.

Bei der ersten Aufnahme in die Klinik 1887 — nachdem aber schon seit neun Jahren die Blutungen erschienen waren — fanden sich Tänienglieder. Durch extractum filicis maris wurde der Abgang der Tänie bewirkt. Später zeigte sich nie mehr Bandwurm. — Sonst liess sich bei wiederholtesten makro- und mikroskopischen Untersuchungen der Fäces wie des entleerten Blutes nie etwas Pathologisches auffinden.

Was war dies? Alle Möglichkeiten wurden erwogen; für

Digitized by Google

keine fand sich der mindeste beweisende Anhaltspunkt. Eine benigne Geschwulstform erschien mir aus den oben bemerkten Gründen unwahrscheinlich, noch mehr eine parenchymatöse Blutung; ebensowenig schien mir die Annahme eines kleinen Aneulysma wahrscheinlich.

So dachte ich denn an ein Vorkommniss, welches zwar nicht häufig ist, aber doch beobachtet wird, nämlich an eine varicöse Venenerweiterung, deren Sitz natürlich im obersten Rectum, im S romanum oder Colon descendens angenommen werden musste, im Hinblick auf die Verhältnisse der Art der Blutbeimengung zu den Stuhlentleerungen. Mit dieser Annahme liessen sich noch am ehesten alle Züge des jahrelangen Zustandes vereinen.

Und in der That, dieselbe bewahrheitete sich, aber doch in einer etwas anderen Weise, als ich es mir gedacht hatte. Ich hatte einen einzelnen Varixknoten in einer höheren Darmstrecke mir vorgestellt, und das Räthsel löste sich endlich als — Blutung aus sehr hochgelegenen erweiterten Hämorrhoidalvenen. Trotz all der vielen Untersuchungen waren diese Venenektasien nicht zu ermitteln gewesen; erst bei Anwendung des Otis'schen Mastdarmspiegels, welche Herr Docent Dr. Otto Zuckerkandl vornahm, und bei welcher eine viel höher gelegene Partie des Rectum zur Anschauung gebracht werden konnte, war dies möglich. Es fanden sich Varicositäten der Venen im ampullären Theile, dessen Schleimhaut in umschriebener Ausdehnung zugleich hypertrophisch und chronisch entzündet sich darstellte.

Erwägt man, wie ausserordentlich selten die anderen angeführten Gruppen ätiologisch ganz dunkler, durch lange Zeit sich wiederholender Darmblutungen mit dem Eingangs skizzirten klinischen Bilde sind, so bin ich nach meiner persönlichen Erfahrung geneigt, in derartigen Fällen das diagnostische Schwergewicht auf die den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden sich entziehenden, hochsitzenden, venösen Hämorrhoidalektasien zu legen. Man soll nicht ablassen, immer wieder alle diagnostischen Behelfe auf deren Ermittelung zu concentriren — nicht bloss, weil sie thatsächlich doch die häufigste Quelle derartiger chronischer Blutungen sind, sondern weil sie zugleich so ziemlich die einzige Form darstellen, bei der eine wirksame Therapie möglich ist.

Digitized by Google

Digitized by Google

NEUROPATHOLOGISCHE

BEOBACHTUNGEN.

Von

Prof. M. BERNHARDT

in Berlin.

Digitized by Google

Digitized by Google

Es ist bekannt, dass im Vergleich zu den Gesichtsmuskelkrämpfen und zu den tonisch- und clonisch-spastischen Zuständen, wie sie im Bereiche der Nackenmuskulatur vorkommen, localisirte Krämpfe in den Extremitätenmuskeln verhältnissmässig selten beobachtet werden. Stellt man diesen Satz auf, so hat man selbstverständlich von denjenigen Krämpfen abzusehen, welche an den Extremitäten im Verlaufe einer Hysterie, einer Chorea oder der Epilepsie oder beim Tetanus oder der Tetanie vorkommen; auch von denjenigen Krämpfen oder besser krampfhaften Zuständen kann hierbei nicht die Rede sein, welche Symptome einer ausgesprochenen Hirn- oder Rückenmarkskrankheit bilden. Es ist deshalb zur Zeit noch nicht als überflüssig anzusehen, wenn man die Casuistik derartiger Fälle vermehrt, was ich im Folgenden durch die Mittheilung zweier interessanter hierher gehöriger Beobachtungen zu thun gedenke.

I. Ueber localisirte Krämpfe an den oberen Extremitäten.

Am 1. April 1897 sah ich den damals 31 Jahre alten Arbeiter E. zum ersten Male. Er gab an, bis vor zwei Tagen ganz gesund gewesen zu sein; in der letzten Zeit habe er vielfach schwere eiserne Kisten heben und dabei namentlich seine linke obere Extremität anstrengen müssen. Nun bestehen seit 24 Stunden mässige Schmerzen am linken Oberarm, besonders an der Innenseite des m. biceps, und andauernde, angeblich auch während des Schlafes nicht aufhörende Krämpfe clonischer Natur am linken Vorderarm. Hauptsächlich resp. allein betheiligt erscheint der m. pronator teres, dessen Zuckungen man deutlich sieht und fühlt. Die clonischen Zuckungen wiederholen sich ungefähr 150 Mal in der Minute; hierdurch wird der linke Vorderarm ebenso oft pronirt. Abgesehen von einer vor

Digitized by Google

Jahren überstandenen Gonorrhöe will Patient sonst immer gesund gewesen sein; weder Vater noch Mutter oder Geschwister haben ähnliche Erscheinungen, wie sie bei ihm zur Zeit beobachtet werden, jemals gehabt. Der Kranke stösst etwas mit der Zunge an und ist leicht zum Weinen geneigt; sein Allgemeinbefinden ist sonst nicht gestört; die Pupillen sind von normaler Weite und Reaction; die Kniephänomene beiderseits vorhanden. Anfänglich schienen unsere Bemühungen, die Krämpfe mit der galvanischen Stromanode auf die schmerzhaften Punkte am Oberarme und in der Ellenbogenbeuge, sowie durch die innerliche Darreichung von Bromkalium günstig zu beeinflussen, von besonderem Erfolge nicht begleitet zu sein; da trat am 22. April, nachdem das Leiden fast drei volle Wochen in derselben Intensität bestanden hatte, des Morgens ohne nachweisbare besondere Ursache ein Nachlass und am Nachmittage desselben Tages plötzlich ein vollständiges Aufhören der Zuckungen ein: Patient war und blieb geheilt.

So schien es wenigstens; da stellte sich derselbe Kranke Ausgangs des Jahres 1899 am 21. December wieder bei mir vor, dieses Mal mit krankhaften Bewegungen an der Muskulatur des rechten Unterarmes. Am 8. August des Jahres 1899 hatte er sich bei der Arbeit das Nagelglied des rechten Mittelfingers gequetscht. Im Anschluss an diesen Unfall entstanden zunächst eigenthümliche ziehende Empfindungen in der rechten oberen Extremität, denen die noch heute zu beobachtenden krampfhaften Bewegungen alsbald folgten. Diese unwillkürlichen Bewegungen, welche angeblich auch im Schlafe nicht aufhören, bestehen in etwa hundert Mal und mehr in der Minute sich wiederholenden Beuge- und Streckbewegungen der rechten Hand und Finger. Dabei besteht keine Atrophie der Muskeln, keine Aenderung der elektrischen Erregbarkeit; keine objectiv nachweisbare Sensibilitätsstörung; nur der Druck auf das verletzte Nagelglied ist empfindlich. Interessant ist nun besonders die Thatsache, dass auch in der sonst unbetheiligten linken oberen Extremität, aber nur im Bereiche der Supinations- und Pronationsmuskeln, sich dann und wann clonische Zuckungen zeigten, welche ganz denselben Rhythmus haben, wie die clonischen Zuckungen an der rechten Extremität und wie sie ähnlich schon

Digitized by Google

vor mehr als zwei Jahren aufgetreten waren (April 1897). — Auch diese krampfhaften Zuckungen trotzten allen therapeutischen Maassnahmen, bis sich Patient am 14. Februar 1900 plötzlich als geheilt vorstellte.

Zum dritten Male fand sich Patient neun Monate später, Anfang November des Jahres 1900, ein und zwar nun wieder mit clonischen Zuckungen des linken Unterarmes, Zuckungen, welche wie das erste Mal die Pro- und Supinatoren betrafen. Den weiteren Verlauf dieses Anfalles konnte ich nicht beobachten, da sich der Kranke unmittelbar nach der Vorstellung weiterer Beobachtung bis heute entzog.

Es handelte sich also in diesem Falle das erste Mal um Krämpfe der linken Vorderarmmuskulatur und zwar hauptsächlich des m. pronatotor teres bei einem Arbeiter, welcher, ohne gerade ausgesprochene Zeichen der Hysterie darzubieten, durch eine Ueberanstrengung seiner linken oberen Extremität sich eine Disposition zu diesen krampfhaften Zuständen erworben hatte. Derartige Beobachtungen, wo nach besonderen Anstrengungen sich an den Armmuskeln ein in begrenzten Muskelgebieten auftretender clonischer Krampf eingestellt hatte, finden sich in der Literatur mehrfach: ich erinnere z. B. an den von Hochhaus beschriebenen Fall von traumatischem Tic convulsif im Gebiete des n. radialis bei einem neunjährigen Knaben, bei welchem sich nach angestrengtem Turnen in regelmässigen Intervallen auftretende Zuckungen nur im rechten m. triceps und supinator longus eingestellt hatten oder an den Fall Laquer's, welcher bei einem Kaufmanne nach intensiver Massage einen Krampf nur im Gebiete des rechten n. radialis auftreten sah.

Abgesehen von einer nervösen Disposition, welche bei unserem Kranken nur wenig deutlich hervortrat, könnten vielleicht noch der nicht gerade hervorragende Ernährungszustand des dem Arbeiterstande angehörigen Mannes und der bei einem Arbeiter gewöhnlich wohl kaum je ganz auszuschliessende Alkoholismus als disponirende Momente herangezogen werden. Die Hauptursache war, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, die dem Auftreten des Leidens kurz voraufgehende Ueberanstrengung, welche indessen nicht so anhaltend gewesen war, dass man die

Digitized by Google

resultirenden Krämpfe zu den sogenannten Beschäftigungskrämpfen zu rechnen berechtigt gewesen wäre. Ein gewichtiges Argument gegen diese Annahme bildet meiner Ansicht nach auch besonders der Umstand, dass diese Krämpfe so plötzlich und scheinbar ohne jede Ursache aufhörten. Ich komme übrigens hierauf später noch einmal zurück.

Ein weiteres wichtiges Moment zum Zustandekommen derartiger localisirter Muskelkrämpfe bildet, wie bekannt, das Trauma. Ein solches hat nun, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, bei dem Auftreten der nach mehr als zwei Jahren erscheinenden Krämpfe im rechten Medianus- und Radialisgebiet mitgewirkt. Es war diesen Krämpfen eine Quetschung des rechten Mittelfingers voraufgegangen, wie Aehnliches in der hierher gehörigen Literatur mehrfach beschrieben worden ist. So hat man z. B. nach Gelenkentzündungen solche localisirten Krämpfe auftreten sehen, so sind die nach Amputationen auftretenden Schmerzen und Krämpfe bekannt (ausgehend von einem Reizzustande in der Narbe des Stumpfes), Dinge, auf welche ich ausführlich in meinem Buche hingewiesen habe.

Neben der nervösen hysterischen oder neurasthenischen Disposition können die durch ein Trauma verursachten Schmerzen oder, allgemeiner ausgedrückt, sensiblen Reize reflectorisch derartige Krämpfe auslösen, wozu sich noch der Umstand gesellt, dass auch die Psyche durch das Trauma in einen besonderen Erregungszustand geräth, welcher das betreffende Individuum leichter als sonst auf schmerzhafte Reize reagiren lässt. —

Die in unserem Falle beobachtete scheinbar plötzlich und unmotivirt eingetretene Heilung der clonischen Krämpfe, welche so lange Zeit allen auch noch so rationellen Heilversuchen spotteten, darf meines Erachtens nicht dazu verführen, in diesem Falle oder in ähnlichen anderen stets gleich das Bestehen einer Simulation anzunehmen. Wenn man auf der einen Seite weiss, dass solche Zustände, wenngleich oft erst nach längerer Zeit, scheinbar von selbst zur Heilung kommen, so sind doch auch andererseits in der Literatur Beobachtungen mitgetheilt, aus denen die ziemlich plötzliche Heilung solcher allen therapeutischen Versuchen die längste Zeit trotzenden Krämpfe erhellt. Ich erinnere hier z. B. nur an die schon oben citirte Beobach-

Digitized by Google

tung von Laquer, wo nach achtmonatlichem Bestehen des Krampfes die Heilung ziemlich plötzlich eintrat, als dem Patienten zur Hebung seines Leidens eine Operation — Nervendehnung — vorgeschlagen worden war.

Es soll dabei nicht in Abrede gestellt werden, dass namentlich bei Arbeitern, welche auf Schadenersatz resp. Rente Anspruch zu machen haben, häufig eine Aggravation ihrer Beschwerden vorkommen mag; dass aber auch bei ganz unabhängigen und wohl situirten Leuten Aehnliches beobachtet wird, steht fest.

Da es mir nicht angebracht erscheint, noch weiter an dieser Stelle auf die Pathogenese derartiger Zustände einzugehen, verweise ich den interessirten Leser auf die ausführlichen Darlegungen, wie sie sich in meinem Buche „Die Erkrankungen der peripherischen Nerven", Theil II, S. 134 u. 140 (Wien, A. Hölder, 1897) finden.

II. Ueber localisirte Krämpfe an den unteren Extremitäten.

Im Mai 1900 sah und untersuchte ich den damals 34 Jahre alten Arbeiter F. M. zum ersten Male. Patient war bis zum Jahre 1896 im Wesentlichen gesund gewesen. Bei einer im genannten Jahre von dem Kranken durchgemachten Landwehrübung stellten sich heftige Schmerzen in der linken Weichengegend ein, durch welche Patient verhindert wurde, seinen Dienst zu leisten. Trotz Anlegung eines Bruchbandes und längerer Bettruhe minderten sich die Schmerzen nicht; es traten weiterhin auch rechterseits Beschwerden in der Leistengegend auf, welche den Kranken schliesslich veranlassten, in einem Krankenhause operative Hülfe nachzusuchen. Im Jahre 1898 wurde dann links sowohl wie rechts die Radicaloperation ausgeführt, ohne dass Patient sich wesentlich erleichtert gefühlt hätte.

Etwa in der dritten Woche nach den im Monat October 1898 ausgeführten Operationen zeigte sich ein eigenthümliches Zittern in beiden Beinen, besonders im rechten.

Sitzt der sehr ebenmässig gebaute und kräftige Mann auf einem Stuhle, so bemerkt man, wie namentlich die rechtsseitige Adductorenmuskulatur sich clonisch etwa 120 Mal in der Minute

Digitized by Google

contrahirt, wodurch eine starke Adduction des ganzen rechten Beines zu Stande kommt.

Das Bild der Krämpfe ändert sich, sobald Patient ausgestreckt liegt: nunmehr mindern sich die Adductorenkrämpfe und es tritt an deren Stelle ein clonischer Krampf im Gebiete der vom n. cruralis innervirten Muskeln, speciell der mm. vasti und des m. tensor fasciae latae.

Wieder ein anderes Bild zeigen die Muskelkrämpfe, wenn Patient steht. Es treten dann rechts abwechselnd kurze Kniebeugungen und Kniestreckungen ein; man sieht die mm. glutaei und die Beuger des Unterschenkels sich deutlich mit den vom n. cruralis innervirten Streckern in derselben Schnelligkeit zusammenziehen, wie es oben für die Streckmuskeln des rechten Beines bei liegender Stellung des Kranken angegeben war.

Am wohlsten fühlt sich Patient beim Gehen; immerhin ist auch dies nicht lange und nur mit Unterbrechungen ausführbar, da Patient leicht ermüdet und sich oft ausruhen muss. Ausser der eben erwähnten Ermüdung zwingen ihn auch in den Weichen auftretende Schmerzen zum Stillstehen, Schmerzen, welche auch heute noch bei directem Druck auf jene Gegenden (speciell die Operationsnarben) auftreten. Wie schon gesagt, sind die Krämpfe rechts am ausgesprochensten resp. nur allein vorhanden; steht der Kranke bei im Hüftgelenke gebeugtem rechten Bein längere Zeit auf dem linken, so fangen auch hier krampfhafte Bewegungen an aufzutreten. Die Unterschenkel-, Rumpf- und Bauchmuskulatur ist beiderseits, also auch rechts, frei und von Krämpfen verschont.

Die Kniephänomene sind, besonders an der rechten Seite, erhöht: zeitweilig wird das ganze rechte Bein unwillkürlich vorwärts geschleudert; desgleichen kommt es bei längerem Stehen oft zu einem Emporhüpfen des ganzen Körpers, eine Bewegung, welche in ausgesprochener Weise an den sogenannten saltatorischen Reflexkrampf erinnert. Gelingt es einerseits sehr leicht, den Patellarreflex auszulösen, so kann man andererseits durch eine kräftige Dorsalflexion des rechten Fusses den Krampf sistiren. Wie die Muskeln des Unterschenkels und die Bauchmuskeln ist auch die Muskulatur des rechten Cremasters vollkommen krampffrei; der Cremasterreflex ist rechts nur schwer

Digitized by Google

auszulösen, während der Bauchdeckenreflex beiderseits vorhanden ist. Die elektrische Erregbarkeit der krampfenden Muskeln ist wohlerhalten; faradische Reizung scheint die Krämpfe zu steigern.

Abgesehen von seinem die Arbeitsfähigkeit in hohem Grade beeinträchtigenden Leiden, welches aber bei ruhigem Verhalten erträglich ist, ist das Allgemeinbefinden des Patienten gut; die Functionen der Blase und des Mastdarmes sind nicht beeinträchtigt, die Potenz ist erhalten. — Ebenso lassen die Sinnesorgane des Kranken, sowie seine Psyche nichts von der Norm Abweichendes entdecken. Ganz besonders möchte ich betonen, dass das psychische Verhalten in keiner Weise den Verdacht einer hysterischen Veranlagung begründet. — Soweit ich den Verlauf der Krankheit verfolgen konnte, haben sich die verschiedensten Maassnahmen zur Heilung des Leidens bisher erfolglos erwiesen, was namentlich auch von der Application des galvanischen Stromes gilt, welcher — Anodenapplication — auch bei Anwendung nicht unbedeutender Stromstärken weder von der Lendenwirbelsäule, noch von den Operationsstellen in der Leistengegend aus eine die Krämpfe hemmende Wirkung ausübte.

Die hier geschilderten im Gebiete des Plexus lumbalis aufgetretenen Krämpfe kommen noch seltener, wie solche ebenfalls seltenen Krämpfe clonischer Natur an den oberen Extremitäten, zur Beobachtung. Von besonderer ätiologischer Wichtigkeit, sagte ich in meinem Buche, sind auch bei den Krämpfen an den unteren Extremitäten schmerzhafte Affectionen, durch welche reflectorisch spastische Zustände ausgelöst werden. Ich erinnere hier nur an die verschiedenen Krankheiten der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane, der Blase, des Darmes, an die schmerzhaften Affectionen im Gebiete des n. cruralis und besonders des n. ischiadicus — Neuralgien —, an die Entzündungen des Hüft-, Knie- und Fussgelenkes; durch alle solche Affectionen können auch hier, ähnlich wie im Gebiete der Hirnnerven oder derer der oberen Extremitäten, Krampfzustände auf reflectorischem Wege zu Stande kommen.

Auch in diesem Falle waren es die durch einen doppelseitigen Leistenbruch verursachten Schmerzen, welche neben der Ueberanstrengung im militärischen Dienste wohl die erste Ver-

Digitized by Google

anlassung zum Auftreten der später zu den clonischen Krämpfen führenden Disposition geführt haben; dazu kamen dann die zum Zwecke der Heilung der Brüche ausgeführten Operationen, welche den Ausbruch der clonischen Krämpfe veranlassten. Schmerzen und Ueberanstrengung waren es auch, welche in den Fällen von Schultze und Niebergall — letzterer Fall wurde übrigens auch bei einem Rekruten beobachtet — zu ähnlichen clonischen Krämpfen, wie in unserem Falle führten.

Eine Heilung dieses unseres zweiten Kranken ist, soviel ich weiss, bis heute noch nicht eingetreten: weder die Anordnung vollkommener Ruhe, noch eine elektrotherapeutische Behandlung oder die Darreichung von Brompräparaten oder Suggestion im wachen Zustande oder in der Hypnose haben bis jetzt einen wohlthuenden, lindernden oder gar heilenden Einfluss ausgeübt.

III. Ueber die angeborene Facialislähmung (infantiler Kernschwund, Möbius).

Das von mir im November 1900 zum ersten Male untersuchte Kind, ein Knabe Fr. Z., zehn Monate alt, ist das zweite Kind gesunder Eltern. Die Entbindung der Mutter war eine leichte. Das erste Kind, ein jetzt vier Jahre alter Knabe, ist vollkommen gesund. Sofort nach der Geburt des Kindes bemerkte die Mutter, dass mit ihm etwas nicht richtig sei: sie habe viel Milch gehabt, das Kind konnte aber nicht saugen: die Milch musste durch einen Stöpsel mit weitem Loch in den Mund hineingegossen werden. Weiterhin, etwa ein Vierteljahr später, bemerkte man, dass das Kind nicht weint oder lacht wie andere Kinder: abgesehen von einer fast unmerkbaren Bewegung an der rechten Unterlippe blieb das Gesicht maskenartig unbewegt, auch wenn das Kind laut jauchzte. Beim Weinen füllen sich die Augen mit Thränen, welche eventuell über die Wangen fliessen. Der Mund steht andauernd offen, die Unterlippe ist etwas nach unten umgebogen. Die Augenbewegungen sind frei: beim Bewegen von Gegenständen folgt das Kind in normaler Weise mit den Augen. — Die Augen werden beim Weinen nicht geschlossen: sie bleiben offen; auch während des Schlafes sinkt, nach Aussage der Mutter, nur das obere Lid

Digitized by Google

etwas herab: es bleibt aber immer noch ein Spalt, durch den man das Weisse des Auges deutlich sehen kann. Das Kind ist im Uebrigen wohl gebildet; es zeigt ausser der beschriebenen doppelseitigen Gesichtsmuskellähmung sonst nichts Abnormes an seinem Körper; an Krämpfen hat es nie gelitten.

Die elektrische, nur mit dem faradischen Strom ausgeführte, Untersuchung ergab eine selbst für starke Ströme vollkommen geschwundene Erregbarkeit der vom n. façialis innervirten Muskeln beiderseits; davon machten nur die rechtsseitigen Unterlippenmuskeln insofern eine Ausnahme, als sie bei stärkeren Strömen und bei intrabuccaler Reizung schwach reagirten. —

In einer im Jahre 1899 in der Berliner Klinischen Wochenschrift erschienenen Arbeit, betitelt: Weiterer Beitrag zur Lehre von den sogenannten angeborenen und den in frühester Jugend erworbenen Facialislähmungen, sagte ich Eingangs Folgendes: Seitdem Möbius durch seine werthvolle Arbeit: „Ueber infantilen Kernschwund“ wieder die Aufmerksamkeit auf diese hoch interessanten Zustände gelenkt, sind von verschiedenen Seiten neue Beiträge geliefert worden. Zu denjenigen, welche nach dieser Richtung thätig waren, gehöre auch ich; meine hierher gehörigen Mittheilungen sind in Nr. 1 des Neurologischen Centralblattes 1894 und in Nr. 7 desselben Blattes 1897 veröffentlicht worden.

Nachdem ich in der erstgenannten Arbeit aus dem Jahre 1899 noch zwei neue Beobachtungen hinzugefügt, sprach ich mich über die Pathogenese dieser Fälle folgendermaassen aus, indem ich aus meinen eigenen und den bis zu dieser Zeit in der Literatur vorhandenen Beobachtungen Folgendes abstrahiren zu können glaubte:

Es giebt eine zweifellos angeborene Lähmung oder vielleicht besser Defectbildung der Gesichtsmuskulatur. Dieselbe kommt sowohl doppelseitig wie einseitig vor. Sie kann mit einer vollkommenen oder theilweisen Lähmung bezw. Defectbildung der Augenmuskeln, seltener anderer Hirnnerven oder von Hirnnerven innervirter Muskeln combinirt sein oder nicht. Der Muskelschwund im Gesichte ist entweder ein vollständiger oder ein theilweiser; während in vielen Fällen die Lippen- und Kinn-

Digitized by Google

muskulatur vollkommen oder theilweise verschont bleibt, finden sich andererseits Beobachtungen, in denen die Muskeln gerade dieser Gegend allein oder doch vorwiegend betheiligt waren.

Was nun den neuen, soeben hier mitgetheilten Fall betrifft, so gehört er, wie die von der sehr verständigen Mutter gegebene Anamnese darthut, offenbar zu den sogenannten angeborenen, d. h. unmittelbar nach der Geburt bemerkten. Die Geburt dieses, des zweiten Kindes, war eine leichte, ohne Kunsthülfe zu Stande gekommene. Auch die Doppelseitigkeit der Lähmung ist so offenbar, dass weitere Auseinandersetzungen hierüber nicht nothwendig sind. Dass ferner einige der Unterlippen- resp. der Kinnmuskulatur zugehörige Muskeln auf starke elektrische Reize noch etwas reagirten, steht im Einklange mit einer Anzahl eigener Beobachtungen und den Berichten anderer Autoren über diese Zustände, wie ich dies in meinen oben schon erwähnten Arbeiten besonders hervorgehoben habe.

Weiter wäre zu bemerken, dass das Kind sonst an seinem Körper keine Anomalien weiter zeigte, dass die Eltern desselben sowie sein älterer Bruder in dieser Hinsicht normal waren und dass, was ich besonders hervorhebe, ein Defect in der Beweglichkeit der Augen nicht vorhanden war.

Seit dem Jahre 1897 sind von Nonne, A. Schmidt, Thomas, Langdon, Köster und Heubner neue Beobachtungen über das in Rede stehende Leiden publicirt worden, von denen ich besonders die beiden letzteren und den Fall Schmidt's hervorheben möchte. Köster beschreibt, wie übrigens Thomas auch, eine doppelseitige angeborene Facialislähmung bei zwei Brüdern. Von beiden Autoren, besonders aber von Thomas, wird das Vorhandensein von anderen congenitalen Bildungsfehlern (Taubheit, Missbildung der Ohren) als charakteristisch und für das Angeborensein der Gesichtsmuskellähmung beweisend angemerkt. Wie bekannt, ist das Problem der Thränenabsonderung und die Betheiligung des n. facialis an diesem Vorgange neuerdings gerade von Köster in der gründlichsten Weise studirt worden. Hierauf an dieser Stelle näher einzugehen, verbietet uns der gestattete Raum; erwähnt sei nur, dass in den beiden erwähnten Fällen Köster's (angeborene doppelseitige Facialislähmung bei zwei Brüdern) die Thränenabsonderung auf

Digitized by Google

beiden Augen wohl erhalten war. Dasselbe war der Fall bei dem 6jährigen, von Schmidt beschriebenen Knaben, welcher neben einem Defect der linken Brustmuskeln noch eine angeborene doppelseitige Facialis-Abducens- und eine linksseitige Hypoglossuslähmung zeigte.

Soweit ich dies selbst beurtheilen konnte und soweit die Angaben der Mutter des Kindes zu berücksichtigen sind, war in meinem oben mitgetheilten Falle die Thränenabsonderung ebenfalls ungestört. Dies steht nun im Gegensatze zu dem Befunde, welchen ich im Jahre 1899 an den beiden von mir beschriebenen Fällen von angeborener einseitiger Facialislähmung erheben konnte, wo die Thränensecretion an der betreffenden Gesichtshälfte sehr vermindert resp. aufgehoben war. Das Gleiche wurde von Heubner beschrieben in seinem neuerdings in den Charité-Annalen publicirten Falle, welcher sich übrigens vor allen bisher veröffentlichten Beobachtungen dadurch ganz besonders auszeichnet, dass hier zum ersten Male eine mit der grössten Sorgfalt ausgeführte Section und eine sehr eingehende mikroskopische Untersuchung geliefert werden konnte. Um nicht zu ausführlich zu werden, führe ich die Heubner'sche Beobachtung mit den Worten kurz an, wie der Autor selbst es in der Ueberschrift zu seiner Arbeit gethan: Knabe im zweiten Lebensjahre. Von Geburt an mit der Lähmung behaftet, wegen deren er in die Klinik aufgenommen wird. Während der ganzen Beobachtungszeit (von einem Monate) gänzlich stationäre Lähmung beider äusseren Augenmuskeln, des linken Facialis, sowie in etwas geringerem Grade des rechten Facialis. Atrophie der Vorderhälfte der linken Zunge. Tod durch Lungenrippenfellentzündung nach Masern. Ausgebreitete Aplasie der motorischen Hirnnervenkerne, sowie der linken Olive, spärlichere Entwickelung der linken Pyramiden. — In diesem soeben citirten Heubner'schen Falle fehlte nun die Thränensecretion durchaus und da am Trigeminusverlauf nach oben wie nach unten keine Anomalie innerhalb des Hirnes nachzuweisen war, so lehrt, nach Heubner, dieser Fall, dass Intactheit des peripheren Neurons des Trigeminus den Thränenmangel nicht ausschliesst. „Dagegen weist Heubner auf zwei pathologische Zustände in seinem Falle hin, die auch beide Seiten betrafen: einmal das völlige

Digitized by Google

Fehlen des hinteren Längsbündels und zweitens die dürftige Entwickelung der reticulirten Substanz, letzteres allerdings links weit mehr als rechts. Innerhalb jeder dieser nervösen Gebiete laufen nach der jetzt wohl von den meisten Hirnanatomen getheilten Meinung Fasern, die sensible Zellen mit motorischen und secretorischen (?) auf kurzem Wege in enge Verbindung setzen. Solcher Fasern wird es aber zur Auslösung der Thränensecretion wohl immer bedürfen."

Köster, welcher, wie schon gesagt, dieser Frage von der nervösen Abhängigkeit der Thränensecretion seine ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet hat, lässt die Alteration der Thränensecretion von einer Läsion der Gegend des Knieganglions des n. facialis abhängig sein und glaubt annehmen zu sollen, dass auch bei Leitungsunterbrechung des Nerven oberhalb des Knieganglions und bei Beschädigung des Facialiskernes und dessen nächster Umgebung die Thränensecretion gestört ist. Als sechsten seiner diagnostischen Sätze stellt Köster den auf, dass Läsionen des Facialiskernes allein, wenigstens wenn es sich um einen angeborenen Defect des motorischen Facialiskernes handelt, ausser der motorischen Lähmung nur noch eine Störung der Schweisssecretion zur Folge habe. „Da ich jedoch", fügt er hinzu, „nur zwei derartige, allerdings doppelseitig afficirte Fälle beobachten konnte, so möchte ich diese Localisation nicht mit der vollen Bestimmtheit wie die übrigen aufstellen."

Aus dem Mitgetheilten geht also hervor, dass die Frage von dem Vorhandensein oder dem Fehlen einer Thränensecretion bei angeborener Facialislähmung noch nicht in unzweideutiger Weise entschieden ist. Es scheint auf die mehr oder weniger ausgedehnte Läsion der centralen Gebilde in jedem einzelnen Falle anzukommen, ob eine solche Störung auftritt oder fehlt. Weitere Untersuchungen werden nicht ausbleiben, welche in absehbarer Zeit diese Frage vielleicht befriedigend beantworten werden.

Zum Schlusse möchte ich nur hervorheben, dass bei der grossen Jugend meines hier geschilderten Patienten einzelne Dinge nicht genau genug resp. überhaupt nicht beobachtet und beschrieben werden konnten: da ich den kleinen Patienten im Auge behalten zu können hoffen darf, so wird mir vielleicht eine spätere Zeit die Gelegenheit bieten, das jetzt Versäumte nachzuholen.

Digitized by Google

Literatur.

Bernhardt: Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 31. In dieser Arbeit finden sich auch die Literaturnachweise der früheren Arbeiten über diesen Gegenstand.

Nonne: Mittheil. aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten. Sonderabdruck, S. 73.

H. M. Thomas: Congenital Facial Paralysis. Journal of Nervous and Mental Disease. August 1898.

F. W. Langdon: Ebendaselbst, October 1899.

G. Köster: Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 68, Heft 3 bis 4. 1900.

O. Heubner: Ueber angeborenen Kernmangel (infantiler Kernschwund, Möbius). Charité-Annalen 1900, Jahrg. 25.

A. Schmidt: Angeborene multiple Hirnnervenlähmung mit Brustmuskeldefect. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. X. S. 400. 1897.

Digitized by Google

Digitized by Google

BEITRAG ZUR CASUISTIK

DER

SUBPHRENISCHEN ABSCESSE.

VON

DR. SCHEELE,

GEH. SAN.-RATH IN WIESBADEN.

(HIERZU TAFEL I.)

Digitized by Google

Digitized by Google

Seit dem Jahre 1880, in dem unser so verdienstvoller Kliniker E. v. Leyden, mein früherer hochverehrter Chef und Freund, mit seinem classischen Griffel das ungemein bedeutungsvolle Krankheitsbild des „Pyopneumothorax subphrenicus und der subphrenischen Abscesse“ in seiner Zeitschrift der Aerztewelt vorzeichnete, ist die Literatur über diesen Gegenstand schon derartig angeschwollen, dass Maydl[1]) in Prag im Jahre 1894 in einer stattlichen Monographie bereits eine Casuistik von 179 Fällen verarbeiten konnte. Auch nach Veröffentlichung jener Arbeit hat es nicht an wiederholten Mittheilungen solcher Krankheitsfälle gefehlt. Soweit ich in dem Sammelwerke von Virchow und Hirsch habe constatiren können, sind noch weitere 32 derartige Berichte in der medicinischen Literatur niedergelegt worden. Sollte mir daher Jemand das Horaz'sche Wort: „in silvam non lignum feras, insanius“ zurufen, weil ich meinerseits diese reiche Casuistik noch zu vermehren versuche, so würde ich mich darüber nicht wundern; allein selbst auf die Gefahr hin, Bekanntes zu wiederholen, möchte ich dies Risico eingehen in der Hoffnung, dass die nachstehende Mittheilung diesem oder jenem Collegen doch noch Interesse abgewinnt.

Wenn man eine Reihe subphrenischer Eiterungen mit oder ohne gleichzeitige Gasansammlung gesehen hat, findet man gerade bei dieser Krankheitsform, — vielleicht bei ihr mehr als bei mancher anderen —, dass der Symptomencomplex auf der Krankheitshöhe wohl jenem Schema entspricht, wie es E. v. Leyden seiner Zeit entworfen hat, dass aber der Entwickelungsgang der einzelnen Fälle durch seine Verschiedenartigkeit manche ausserordentliche und lehrreiche Eigenheiten aufzuweisen hat. Das gilt nicht allein von

[1]) K. Maydl, Ueber subphrenische Abscesse, Wien 1894.

Digitized by Google

den ätiologischen Momenten, speciell von den Ausgangsstätten der Eiterung, sondern in mancher Beziehung auch von den jeweiligen Symptomen. Die Entwickelung eines subphrenischen Abscesses kann sein und ist nicht selten eine so versteckte, schleichende, das causale Moment kann so unscheinbar, so leicht zu übersehen, die Beschwerden und objectiven Symptome können anfänglich so wenig bezeichnend sein, dass mitunter mehrere Wochen vergehen können, ehe es möglich wird, die präcise Diagnose zu stellen und daraufhin operativ einzugreifen. Ein Beispiel der Art wird die nachstehende Mittheilung liefern.

In den ersten Jahren, die der v. Leyden'schen Publication folgten, beschränkte sich die Quelle der subphrenischen Eiterungen in den casuistischen Beiträgen vornehmlich auf den Intestinaltractus, auf den Magen, das Duodenum und ihre eventuellen perforativen Geschwürsprocesse. Im Laufe der Zeit hat sich dann eine grössere Zahl von Ausgangsstätten für jene Eiterungen finden lassen. Maydl konnte in seiner Monographie je nach den Ursachen und Ursprungsstellen schon 12 verschiedene Gruppen der subphrenischen Abscesse aufführen.

So oft es sich nun beim Auftreten der Eiterung um anamnestische Daten vorausgegangener Bauchfellentzündung exsudativen oder perforativen Verlaufs handelt, wird der Arzt gewissermaassen auf die Diagnose hingelenkt, falls sich in den unteren Pleuraabschnitten durch die physikalische Untersuchung Symptome entzündlicher Ergüsse zeigen. Viel schwieriger liegen aber die Verhältnisse in jenen Fällen, die nach Maydl im Gefolge „subcutaner Traumen" entstehen. Maydl hat aus der medicinischen Literatur 18 derartige Fälle gesammelt. Er hat bei dieser Zusammenstellung bis auf das Jahr 1844 zurückgegriffen. Für einen so grossen Zeitraum ist diese Summe von 18 Fällen gewiss eine relativ sehr kleine. In der seit Maydl's Arbeit erschienenen Casuistik habe ich trotz aufmerksamer Nachlese nur noch einen Fall von subdiaphragmatischer Eiterung derartiger Provenienz auffinden können. Diese relative Seltenheit der Krankheitsursache war für mich ein wesentlicher Grund, weshalb ich mich berechtigt glaubte, den von mir beobachteten Krankheitsfall hier mitzutheilen, um eben die Aufmerksamkeit der Collegen auf die subcutanen Traumen oder besser gesagt auf die inneren Ver-

Digitized by Google

letzungen als Entstehungsursache der subphrenischen Abscesse hinzulenken.

Krankengeschichte.

Herr M. B . . ., 37 Jahre alt, aus Friedenau bei Berlin, Journalist.

Anamnese. Patient, mir seit ca. 20 Jahren bekannt, ist erblich tuberculös belastet. Sein 75 Jahre alter Vater hat als Jüngling an Bluthusten gelitten, ist aber später nie ernstlich krank gewesen. Die Mutter lebt und ist gesund. Ein älterer Bruder ist an florider Phthisis gestorben, eine jüngere Schwester ist tuberculös. — Im Jahre 1882 hatte Patient sich specifisch inficirt, machte unter meiner Leitung eine Inunctionscur durch, und später im Jahre 1884 wegen einer Halsaffection unter der des verstorbenen Geh. Rath Lewin in Berlin noch eine Injectionscur. Recidive, Hauterkrankungen, Rheumatismen etc. sind angeblich nie zur Beobachtung und Klage gekommen.

Im Frühjahr 1885 hatte Patient bei Gelegenheit einer Ruderregatta, an der er activ betheiligt war, einen Anfall von Bluthusten. Fieber hat sich an diesen Zustand nicht angeschlossen. Es wurde aber damals von mir in der rechten fossa supraspinata längere Zeit hindurch sparsames dumpfes Rasseln constatirt. Bacillen waren in dem spärlich entleerten Sputum nie nachgewiesen. Im Hinblick auf die erbliche Belastung ging Patient jedoch auf ein Jahr nach Italien. — Nach seiner Rückkehr von dort war in der Lunge auscultatorisch nichts mehr festzustellen, nur durch die Percussion war eine geringere Verschieblichkeit der rechten Lungenspitze zu constatiren. Husten und Auswurf war nicht mehr vorhanden.

Patient siedelte dann später nach Berlin über. Dort will er bis auf vorübergehende Magenbeschwerden durchaus gesund gewesen sein. Die Magenbeschwerden sollen sich im Gefühl von Fülle nach den Mahlzeiten, zeitweise auch Magendruck besonders nach sauren und fetten Speisen geäussert haben. Einige Zeit (wie lange kann Patient nicht angeben) hat auch morgendliches Würgen und gelegentliches Erbrechen dabei bestanden. Patient führt diese Erscheinungen auf einen gewissen, zeitweisen Abusus

Digitized by Google

spirit. zurück. In den letzten Jahren haben sich vorübergehende Hämorrhoidalbeschwerden mit geringfügigen Blutungen beim Stuhlgange gezeigt.

Patient ist verheirathet, kinderlos, ist bis zum Frühjahr 1900 ununterbrochen in seinem Berufe thätig gewesen. Seine vorübergehende Neigung zum Potus hatte ihn in seiner Gemüthsstimmung leicht erregt, reizbar und „nervös“ gemacht. Er schlief aber im Ganzen gut.

Bis 14 Tage vor Pfingsten 1900 war Patient, wie gesagt, gesund, 165 Pfund schwer bei 1,67 m Körpergrösse. Er hatte sich seit einigen Wochen dem Radfahrsport ergeben. Körperlich sehr gewandt, war er auch ein sicherer Radler, übertrieb aber darin in keiner Weise. An jenem genannten Tage hatte er das Unglück, dass sein Rad auf dem mit Wasser besprengten Asphaltpflaster bei einer Wendung in voller Fahrt unter ihm fortglitt. Patient suchte durch Vorsetzen des linken Fusses seinen Sturz zu vermeiden. In diesem Augenblicke verspürte er einen heftigen Schmerz in der linken Unterbauchgegend und hatte die Empfindung, „als ob ihm etwas im Leibe zerrissen sei“. Nach einigen Momenten Ruhe liess der heftige Schmerz nach, er konnte wieder sein Rad besteigen und, wenn auch unter Unbequemlichkeit, sich nach seinem Bureau begeben. Seit jenem Tage hatte Patient ziemlich anhaltend einen mehr oder weniger dumpfen Schmerz im linken Hypochondrium. Er stellte das Radfahren ein, vermied längeres Gehen, weil er dann allmählich so genirt wurde, dass er förmlich hinken musste. Er erinnert sich auch, dass Körpererschütterungen, z. B. Fahren in stossenden Wagen, ihm heftige Schmerzen in der linken Bauchseite verursachten, legte aber der ganzen Sache keine so wesentliche Bedeutung bei, dass er seinem Arzte davon Mittheilung machen zu müssen glaubte.

Am zweiten Pfingsttage bekam er plötzlich, wie er meinte in Folge eines Aergers und einer Erkältung, einen starken Schüttelfrost von circa einstündiger Dauer, dem hohes Fieber (Temperatur nicht gemessen) und schliesslich starker Schweiss und relatives Wohlsein folgte. Seit diesem Tage hat Patient allnächtlich enorm geschwitzt, seiner Meinung nach auch mitunter gefiebert. Er schlief schlechter, wurde sehr reizbar, magerte

Digitized by Google

ab (verlor ca. 30 Pfund an Gewicht), Appetit und Verdauung wurden gestört. Von seinem Arzte wurde er für neurasthenisch erklärt und in eine Kaltwasserheilanstalt (Blankenburg a. H.) dirigirt. Als Patient dort die erste kalte Uebergiessung erhielt, bekam er unmittelbar darauf wieder Schüttelfrost mit Temperatursteigerung bis 39,6. Tags darauf wurde er vom Collegen Pelizäus eingehend untersucht und wegen hochgradigen Verdachtes auf Tuberculose nach St. Blasien gewiesen. Auf dem Wege dorthin consultirte er mich, seinen früheren Arzt. Behufs genauerer Feststellung der Diagnose liess sich Patient auf meinen Rath ins Krankenhaus „zum rothen Kreuz" hier in Wiesbaden aufnehmen. Dort ergab nun die Untersuchung am 5. Juli 1900 folgenden Status:

Patient von blasser Gesichtsfarbe, stark abgemagert, aber von guter Muskulatur, ohne Exanthem, ohne Oedeme, ohne Drüsenschwellungen. Temperatur dem Gefühl nach erhöht (38,5 gemessen). Klage über zunehmende Schwäche, schlechten Schlaf, Appetitlosigkeit, starken nächtlichen Schweiss und einen gewissen Druck und Behinderung bei tiefem Athmen in der linken Brustseite. Husten will er nicht haben, mitunter nur ist Morgens schleimig wässeriger Auswurf, in sehr spärlicher Menge, aufzufangen.

Am gut gebauten, ergiebig ausdehnungsfähigen Thorax oberhalb der rechten Clavicula leichte Einziehung. Bei tiefer Inspiration bleibt die linke Seite in der Erweiterung ein wenig zurück. Die J. C. Rr. gut ausgeprägt, nicht druckempfindlich. Das Litten'sche Zwerchfellpleuromen ist beiderseits sichtbar, rechts etwas deutlicher als links.

Die Lungenränder für die Percussionen beiderseits verschieblich, linkerseits aber weniger deutlich als rechts. Der halbmondförmige Raum über handbreit, nicht verkleinert. Auch bei Lagewechsel keine Percussionsveränderung.

Rechte fossa supraspinata leicht gedämpft. Lungenrand nicht so verschieblich wie links. H. L. U. von der neunten Rippe an. P.-Schall deutlich gedämpft.

Athmungsgeräusch darüber abgeschwächt, aber vesiculär, Fremitus abgeschwächt, aber noch wahrnehmbar.

In der rechten Lungenspitze das Athmungsgeräusch gleichfalls schwächer als links, während der Exspiration etwas verlängert und unbestimmt. Kein Rasseln, auch nicht nach Husten.

Digitized by Google

Am Herzen für Percussion und Auscultat. nichts Abnormes. Puls wenig beschleunigt (92 bis 96).

Leber für Palpation und Percussion etwas vergrössert, nicht schmerzhaft.

Milz gleichfalls für die Percussion leicht vergrössert. Milzrand bei tiefem Inspirium nicht fühlbar.

Das linke Hypochondrium bei Druck in die Tiefe sehr empfindlich. Patient zuckt vor Schmerz zusammen. Dabei tritt sofort Brechneigung und wiederholtes Würgen auf. Dasselbe findet statt, wenn man auf die linke Nierengegend vom Rücken her einen Druck ausübt, besonders aber bei bimanueller Untersuchung. Vermehrte Resistenz bezw. Tumor in der Tiefe der linken Lumbalgegend nicht nachweislich. Percussion der Nierengegenden ergiebt beiderseits keinen Unterschied.

An der Wirbelsäule keine Krankheitsprocesse nachweislich. In Bauchlage ist aber der Druck auf die proc. spinos. vertbr. thor. XII und lumb. I und links seitlich davon etwas schmerzhaft.

Beim Heben des linken Oberschenkels spürt Patient eine gewisse Genirtheit und Empfindlichkeit in der linken Lendengegend. Die linke Inguinalgegend ist bei tiefem Druck frei.

Seitens der med. spinal., der Nervenwurzeln und Stämme keine Symptome. Sehnenreflexe leicht gesteigert.

Urin klar, sauer, 1018 spec. Gewicht, ohne A u. Z. 1000 ccm von gesättigter Färbung, ohne Sedimente.

Zunge ziemlich belegt.

Stuhl retardirt, im Rectum zwei etwa erbsengrosse polypöse Excrescenzen an der vorderen Rectalwand. Prostata nachweislich nicht krank. Testikel und Epididymis desgleichen. Sputum spärlich, bacillenfrei.

Hinsichtlich der Diagnose hielt ich mein Urtheil zunächst zurück. Eine Reihe von Umständen deutete freilich auf einen tuberculösen Krankheitsprocess. Die erbliche Belastung, die frühere Hämoptoë, das hektische Fieber konnten unzweifelhaft darauf bezogen werden. Die nachweisliche Induration der rechten Lungenspitze und die physikalischen Symptome im Bereiche der

Digitized by Google

linken Thoraxhälfte legten die Annahme einer tuberculösen Pleuritis ungemein nahe. Allein einige weitere Umstände machten diese Deutung wieder zweifelhaft.

Erstens war der relativ plötzliche Krankheitsbeginn im Anschluss an den Unfall beim Radeln sehr auffallend. Sodann sprachen die deutlich ausgeprägten linksseitigen unteren Intercostalräume und die Erscheinung des Litten'schen Zwerchfellphänomens trotz der Dämpfung des P.-Schalles etc. gegen einen Pleuraerguss.

Ferner war der Umstand verdächtig, dass das Athmungsgeräusch über der abhängigsten linksseitigen Lungenpartie noch seinen vesiculären Charakter beibehalten hatte und der Stimmfremitus relativ wenig abgeschwächt war.

Endlich gab die hochgradige Druckempfindlichkeit der linken Lumbalgegend und die Brechneigung, die entstand, sobald man einen tieferen Druck dort ausübte, Veranlassung dazu, gegen die Annahme einer einfachen Pleuritis Bedenken zu tragen.

Aus diesen Gründen glaubte ich mit dem Ausspruch über die Natur der Erkrankung noch zurückhalten und die Resultate einer weiteren Beobachtung abwarten zu müssen, da das Fieber und die profusen Schweisse auch durch eine Eiterung verursacht sein konnten. Bestärkt wurde ich hierbei durch den negativen, bacteriologischen Befund des Sputums.

Der weitere Verlauf des Krankheitsfalles war nun, wie sich an der Hand der anliegenden Temperaturtabelle (s. Anlage) controliren lässt, folgender:

Am 6. Juli schon — am 4. war der Patient im Krankenhause zum rothen Kreuz recipirt — hatte das Fieber unter der ruhigen Bettlage und hydropathischen Umschlägen um die linke Thoraxseite ohne irgend welche innere Medication nachgelassen.

Am 10. Juli waren die profusen nächtlichen Schweisse verschwunden. Das Schwächegefühl schwand, der Appetit hob sich.

Am 11. Juli fühlte Patient sich völlig wohl und verlangte ausser Bett. Der locale Befund blieb derselbe.

Am 12. Juli verliess Patient zum ersten Male wieder das Bett, machte aber von der Erlaubniss dazu einen zu excessiven Gebrauch. Vielleicht in Folge davon stieg die Temperatur Abends wieder an und blieb seit jenem Tage in stetiger abendlicher Zu-

Digitized by Google

nahme. Auch die profusen Nachtschweisse stellten sich wieder ein. Der örtliche Befund blieb stets der gleiche. Das wiederholt untersuchte, meist nur am Morgen entleerte, schleimige Sputum liess niemals Tuberkelbacillen constatiren.

Am 21. Juli wurde nach Zuziehung des Collegen Roser, hier, eine Probepunction in der linken Thoraxseite vorgenommen. Patient wurde dazu chloroformirt, um noch einmal eine gründliche Palpation der schmerzhatten Lumbalgegend vornehmen und eventuell, falls die Punction Eiter ergab, die Operation unmittelbar daran anschliessen zu können. Beides, die energische Abtastung der kranken Partie sowie die an mehreren Stellen vorgenommene Probepunction, fiel negativ aus. Vielleicht lag die Ursache davon an der relativ kurzen, nur etwa 5 cm langen Canüle. Aber auch ein Pleuraexsudat war durch die Probepunction nicht constatirt worden.

BOSTON MED. LIBRARY MAY 20 1908

Nunmehr entschied ich mich mit Bestimmtheit für die Diagnose auf subphrenischen Abscess. Hierzu veranlassten mich folgende Umstände:

1. Der Fortfall jener beiden Momente, die zur bisher nächstliegenden Erklärung des anhaltenden Fiebers gedient hatten; der Ausschluss der Tuberculose durch die wiederholte Untersuchung des Sputums, und der Ausschluss einer Pleuritis durch das Punctionsresultat.

2. Der Ausschluss eines, die physikalischen Erscheinungen etwa bedingenden, Neoplasma durch den Fortbestand des hektischen Fiebers.

3. Der Nachweis einer Reihe von Erscheinungen, die darauf hindeuteten, dass die Quelle des Fiebers im linken Hypochondrium zu suchen sei, nämlich die subjective Schmerzhaftigkeit, die Druckempfindlichkeit und der durch Druck auszulösende Brechreiz. Alle diese Umstände sprachen dafür, dass sich unterhalb des linken Diaphragma ein schleichend entzündlicher Krankheitsprocess abspielte. Damit war dann auch erklärt, warum die Excursionsfähigkeit der linken Thoraxhälfte zurückblieb, warum die Intercostalräume deutlich ausgeprägt blieben, warum das Litten'sche Phänomen noch erkenntlich war.

Eine Aenderung des Krankheitsverlaufes zeigte sich nach der

Digitized by Google

Probepunction, die selbstredend unter den strengsten aseptischen Cautelen vorgenommen war, in keiner Weise. Das exquisit intermittirende Fieber und die profusen Nachtschweisse behielten mit zeitweisen geringen Schwankungen ihren bisherigen Charakter bei. Unsere Hoffnung war die, dass im Laufe einiger Zeit die Wiederholung der Punction von Erfolg und die operative Eröffnung des Abscesses dann möglich sein werde. In dieser Anschauung konnte ich dem Wunsche des Patienten, diesen Zeitpunkt in seiner Häuslichkeit abzuwarten, mich nicht widersetzen, rieth ihm vielmehr dazu, und so wurde mit der grösstmöglichen Vorsicht und Schonung am 29. Juli seine Ueberführung nach Berlin bewerkstelligt.

Am 1. August wurde Patient dort in die Privatklinik von Herrn Professor Körte aufgenommen.

Am 6. August wurde laut brieflicher Mittheilung von Herrn Professor Körte noch eine weitere Punction an verschiedenen Stellen der linken Thoraxseite ausgeführt. Auch diesmal war der Erfolg negativ und Patient wurde in seine Privatwohnung entlassen. Da die fieberhaften Erscheinungen immer fortdauerten, unternahm alsdann der weiter behandelnde College, Herr Dr. Herzfeld, am 15. August eine dritte Probepunction und hatte das Glück, diesmal den Eiterherd zu treffen, der dann am 16. August in der Klinik von Herrn Professor Körte nach Resection der 11. und 12. linken Rippe zum Theil freigelegt wurde. Herr Professor Körte schrieb mir darüber: „In der dicken Schwarte fand sich ein wallnussgrosser Abscess; meiner Auffassung nach perisplenitisch. Hoffentlich bestehen in der Tiefe nicht noch weitere Abscesse. Mehrfache Punctionen fielen negativ aus.“

Nach der mir vom Patienten freundlichst übersandten Temperaturcurve fiel trotz der Operation das Fieber noch nicht dauernd, hob sich im Gegentheil am 21. August bis zur Höhe von 39,8°, so dass die behandelnden Herren Collegen einen weiteren operativen Eingriff in Aussicht nahmen.

In der Nacht vom 21. zum 22. August brach jedoch spontan eine grössere Eitermenge durch die eingelegte Canüle durch und seit jenem Tage trat alsdann in rapider Weise die Genesung ein, so dass laut brieflicher Mittheilung Ende September der Patient seinem Berufe wieder vollkommen nachgehen konnte und, wie

Digitized by Google

ein Schreiben vom Januar d. J. mir berichtete, jetzt vollständig gesund ist.

Ob eine bacteriologische Untersuchung des Eiters vorgenommen worden, ist mir nicht mitgetheilt. Der günstige Ausgang in Genesung lässt mich aber annehmen, dass perniciöse Mikroben, Tuberkelbacillen oder Actinomyces wohl nicht darin enthalten gewesen sein dürften.

Das Operationsergebniss hat mich insofern doppelt gefreut, als neben der Hülfe, die dem Patienten gebracht wurde, auch eine Bestätigung meiner Diagnose erfolgte.

Im Anschluss an die obige Mittheilung möchte ich mir noch einige Bemerkungen über einige Punkte der Krankengeschichte erlauben.

Zunächst anlangend die Aetiologie der Erkrankung ist es wohl kaum zu bezweifeln, dass der Unfall mit dem Rade als Gelegenheitsursache des Eiterungsprocesses zu betrachten ist. Man darf wohl ungezwungen annehmen, dass durch die plötzliche starke Muskelanspannung, mittelst deren Patient beim seitlichen Umfallen seines Velocipedes durch das Vorsetzen seines linken Beines den Sturz zu vermeiden suchte, eine innere Gewebs-, wahrscheinlich eine Muskelzerreissung stattgefunden hat. Der plötzlich empfundene Schmerz in der linken Unterbauchgegend, die Empfindung des intelligenten Patienten, „als ob ihm innerlich etwas zerrissen sei“, der sich daran anschliessende Schmerz beim Gehen, der sogar zum zeitweisen Hinken veranlasste, die spätere, objectiv nachweisbare Druckempfindlichkeit der untersten Brust- und der obersten Lendenwirbel und der linken Nierengegend, weiterhin das zur Klage gelangte schmerzhafte Gefühl beim Heben des linken Oberschenkels, alle diese Umstände sprechen dafür, dass an der Ursprungsstelle der Muskelfasern des m. psoas major sin. eine Zerreissung dieser selbst oder des Bandapparates an den betreffenden Wirbelkörpern zu Stande gekommen war, und dass sich im Laufe der nächsten Zeit in dem Extravasat durch Einwanderung von Entzündungserregern, etwa des Bact. coli aus der flex. coli sin. oder anderswoher aus dem tract. intest. eine schleichende Eiterung entwickelt hatte. Mir

Digitized by Google

wenigstens erscheint diese Deutung wahrscheinlicher als die, dass die Abscedirung von der Milz ausgegangen sei. Indessen möchte ich auch diese Auffassung, die Herr Professor Körte ausgesprochen hatte, nicht absolut zurückweisen, zumal ich den Patienten nach der Operation nicht gesehen habe.

Der Entstehungsmodus der subphrenischen Abscesse nach Traumen von relativ unbedeutender Gewalt lässt sich wohl nur in obigem Sinne erklären und ist auch von gewichtigen Autoren, wie Nothnagel[1]), Maydl[2]) u. A., so erklärt worden.

Ob nun aber bei unserem Patienten die inneren Organe und Gewebe der betroffenen Körpergegend völlig intact gewesen sind, ob sich nicht, herrührend von den früheren, in der Anamnese erwähnten Krankheiten, der Lues, der Lungen- und Magenaffectionen, irgend welche schadhafte Gewebspartien befanden, liess sich ex post. nicht mit Sicherheit entscheiden. Ich möchte diese Möglichkeit nicht absolut ausschliessen; denn, dass bei einem gesunden Manne in Folge einer verhältnissmässig nicht so übergrossen Muskelanspannung eine Zerreissung innerer Gewebstheile zu Stande kommt, wäre immerhin eine Seltenheit. Allerdings existiren in der Casuistik der subphrenischen Abscesse einige derartige Mittheilungen. Unter den von Maydl zusammengestellten 18 Fällen von subphrenischem Abscess nach „subcutanen Traumen“ befinden sich derer fünf. Unter ihnen sind drei (Fall I, VIII, IX) von Maydl selbst beobachtet, der vierte (Fall IV) von Tillmanns, der fünfte (Fall V) von Plinatus. Als Gelegenheitsursachen sind angegeben: „heftige Zerrung des linken Beines, mit dessen Ferse der Patient beim Sprunge über eine Hängematte an derselben hängen blieb“ (Fall I); das Hin- und Herschwenken eines Knaben beim Spiele (Fall IV). In Fall V und VIII hatten Männer schwere Steine gehoben bezw. hin und her gewälzt; in Fall IX war ein Schüler beim Ringen von seinem Kameraden zu Boden geworfen worden. Hierher gehört auch wohl noch der Fall II von v. Leyden[3]), in dem ein alter Herr ausgeglitten und gefallen war, sowie der von Jendrássick[4]), in welchem ein Arbeiter schwere Kohlen- und Holzlasten hatte

[1]) Nothnagel, Spec. Pathol. u. Therap., Bd. XVII, S. 719. — [2]) L. c.; S. 207. — [3]) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. I, S. 330. — [4]) Deutsche med. Wochenschrift 1895, Nr. 40.

Digitized by Google

tragen müssen. Der Patient war plötzlich bei dieser Gelegenheit unter einem heftigen Schmerz in der rechten Seite erkrankt, und Jendrássick konnte späterhin bei ihm einen subphrenischen Abscess constatiren, der dann operativ beseitigt wurde.

Wenn man aber die Anamnese dieser Krankheitsfälle genauer durchsieht, findet man in den meisten von ihnen mehr oder weniger längere Zeit vor der erwähnten, veranlassenden Körperanstrengung schon vorausgehende Störungen der Gesundheit notirt. In Fall V bei Maydl vorausgehendes „Unwohlsein", in Fall VIII „längere Zeit bestehender Husten mit morgendlichem Erbrechen"; in Fall IX frühere „Schmerzen im rechten Hypochondrium"; bei v. Leyden „Klage über unangenehme Empfindungen im Leibe"; in Jendrássick's Falle einige Monate vorher „Hämorrhoidalbeschwerden und Dysenterie". Nur der Fall I bei Maydl lässt vorausgehende Krankheiten nicht nachweisen. In den übrigen aber mögen wohl irgend welche innere Gewebsveränderungen, Narben, Verwachsungen etc. bestanden haben, die als prädisponirende Momente zur Ruptur derselben und zum Extravasat im Anschluss an die Körpererschütterung, bezw. an die Zerrung der Muskulatur zu betrachten wären. Immerhin aber wird man gezwungen sein, als unmittelbar veranlassende Krankheitsursache in den betreffenden citirten Mittheilungen, ebenso wie in der meinigen, jene zur Klage gelangte Körperanstrengung aufzufassen, und ich darf daher den hier berichteten Krankheitsfall wohl als einen Beitrag zur Pathogenese der subphrenischen Abscesse aus inneren Verletzungen und zur Unfallcasuistik des Radfahrsports bezeichnen.

So viel über die Aetiologie des vorliegenden Falles, die schon um ihrer relativen Seltenheit willen besonders hervorgehoben zu werden verdiente, und die Maydl mit Recht zu der interessantesten der subphrenischen Eiterungen rechnet.

Einer weiteren Besprechung möchte ich ferner noch einige Symptome meines Krankheitsfalles unterziehen.

Zunächst möchte ich auf die auffallende Erscheinung hinweisen, dass Patient, sobald man die regio lumbalis sin. bei ihm palpirte, namentlich wenn dies bimanuell geschah, aber auch dann schon, wenn von der Nierengegend her nur ein Druck in der Richtung nach vorn ausgeübt wurde, regelmässig Würg-

Digitized by Google

bewegungen, mitunter sogar Erbrechen bekam. Die Erscheinung war so frappant und dabei so beständig, dass ich sie gelegentlich der Berathung über den operativen Eingriff Herrn Collegen Roser hier demonstriren konnte.

Bei der Mehrdeutigkeit dieses Symptoms möchte ich etwas näher darauf eingehen.

Die physikalischen Zeichen einer scheinbar bestehenden, linksseitigen Pleuritis zwangen zu der Frage: „Steht das Erbrechen mit der quästionirten Pleuraaffection in Zusammenhang, oder ist es die Folge einer anderen zufälligen Complication?"

Allgemein bekannt ist die klinische Thatsache, dass linksseitige Pleuritiden von Erbrechen begleitet sind. In der Regel aber wird hierbei der Brechact entweder durch den gleichzeitigen heftigen Hustenreiz ausgelöst, oder er tritt auch wohl ohne diesen nach Nahrungsaufnahme auf, wenn das Exsudat beträchtlicher ist, der halbmondförmige Raum verkleinert, das Zwerchfell herabgedrängt, der Magen in seiner Ausdehnungsfähigkeit beschränkt ist. Von alledem ist im vorliegenden Falle keine Rede. Ein umfangreiches Exsudat lag hier sicher nicht vor, ebensowenig bestand Hustenreiz irgend nennenswerthen Grades. Interessant war mir nun eine Publication von Jaccond[1]) aus dem Jahre 1888, in welcher ähnlich dem von mir beschriebenen Krankheitsfalle ein tuberculöser Kranker bei Druck auf das linke Hypochondrium ebenfalls unmittelbar darauf Husten, Würgbewegungen und mitunter sogar Erbrechen bekam. Jaccond bezeichnete diese Erscheinung als pathognostisch für Pleuritis diaphragmatica. Von anderer Seite, besonders von Fenwick[2]), wurde jedoch diesem Symptom der pathognostische Werth wieder abgesprochen, meiner Auffassung nach mit Recht. Denn es ist nicht einzusehen, weshalb ein dicht unterhalb des Diaphragma gelegener, entzündlicher Krankheitsprocess nicht die gleiche Wirkung hervorrufen sollte. Weitere Beobachtungen werden lehren müssen, ob und inwieweit diese Erscheinung für die Diagnose zu verwerthen ist. Immerhin wollte ich die Mittheilung Jaccond's nicht unerwähnt lassen.

[1]) L'union med. 1888, Nr. 27.

[2]) Fenwick, Lancet, 8. Juni 1893, diaphragm. pleurisy simult. acuta abdom. disease.

Digitized by Google

Als typisches Magensymptom wies das Erbrechen wohl in erster Linie auf eine Affection dieses Organes hin. Im vorliegenden Krankheitsfalle, wo anamnestisch über vomitus matutinus und vorübergehende Magenbeschwerden in früherer Zeit geklagt worden war, durften diese Angaben bei der Beurtheilung des Krankheitssitzes nicht vernachlässigt werden.

Bei Tuberculösen besonders sind ernstlichere Magenerkrankungen bekanntlich nicht ganz selten. Selbst tuberculöse Ulcerationen sind neuerdings beobachtet worden. Petruschky[1]) hat noch vor zwei Jahren mehrere Obductionsbefunde Eppinger's in Prag der Art erwähnt. Er selbst will sogar zwei derartige Fälle beobachtet und mittelst Tuberculin-Injectionen nachgewiesen haben.

Abgesehen aber von dieser äusserst seltenen Form müsste man die Combination der scheinbaren Pleuritis sin. mit einem ulcus rotundum in Erwägung ziehen. Im Anschluss an das runde Magengeschwür entwickeln sich zuweilen gerade linksseitige entzündliche Pleuraergüsse. Vornehmlich wenn das ulcus an der kleinen Curvatur und in der Nähe der Cardia gelegen ist, wenn es auf die Serosa und weiterhin auf die pars lumbalis des Zwerchfelles übergegriffen hat, kann durch Wanderung pyogener Mikroben auf dem Wege der Lymphbahnen bezw. des Bindegewebes sogar eitrige Pleuritis zu Stande kommen. Auf diesen Zusammenhang hat schon vor einer Reihe von Jahren Senator[2]) durch Publication mehrerer einschlägiger Fälle aufmerksam gemacht.

Indessen gegen die Deutung in diesem Sinne sprach das Ergebniss der längeren Krankenbeobachtung. Nicht allein der Umstand, dass die Punction von einer bestehenden Pleuritis nichts constatiren liess, sondern auch der, dass der Magen des Patienten gegen die Beschaffenheit der Speisen, selbst schwer verdaulicher und saurer, z. B. Obst etc., sich ganz indifferent verhielt, und dass es immer nur der mechanische Insult von aussen, der Druck in die Tiefe war und blieb, wodurch sich das Erbrechen auslöste, sprachen gegen die Möglichkeit des obigen Zusammenhanges. Ausserdem aber war auch noch die Oertlichkeit, von der aus

[1]) Verhandlungen des XVII. Congr. f. innere Med. 1889, S. 366. — [2]) Charité-Annalen 1884, S. 311 bis 332.

Digitized by Google

man durch Druck den Brechact hervorrufen konnte, gewissermaassen bestimmend; denn besonders die Palpation der Lumbalgegend, und zwar die von der linken Niere her, war es, in Folge deren die heftigen Würgbewegungen bei dem Kranken auftraten.

Deutete diese Erscheinung gleichsam auf eine complicatorische Betheiligung der Niere selbst hin, wodurch ja bekanntlich häufig Brechneigung bedingt wird, so musste die Abwesenheit jedes fühlbaren Tumors in jener Gegend sowohl ausserhalb als innerhalb der Narkose, es musste das nachweisbare Intactsein der Prostata und Epididymis sowie die dauernd nachgewiesene, normale Beschaffenheit des Harns die Annahme einer derartigen Complication, d. h. einer pyelitischen, paranephritischen oder tuberculösen Affection der Harnorgane und diesen Connex mit dem beobachteten Brechreiz zurückweisen.

Somit blieb denn nichts Anderes übrig, als das Erbrechen auf den im subphrenischen Raume sich abspielenden Entzündungsprocess zurückzuführen und seine Auslösung durch die mechanische Raumbeschränkung bei der energischen Palpation, durch eine dadurch bedingte Reizung des Peritonaeums bezw. der Nerven des Diaphragmas zu erklären.

In der Literatur über die subphrenischen Abscesse findet sich das Erbrechen in einer grösseren Zahl von Mittheilungen als prodromales oder initiales Symptom erwähnt; so bei v. Leyden, Sänger, Tillmanns, Heubner, Aufrecht, Nowack, Pätsch, Maydl, Körte u. A. In der Mehrzahl dieser Fälle war es eine die spätere Eiterbildung einleitende Peritonitis exsudativa bezw. -perforativa, die den mehr oder weniger stürmischen Brechact veranlasste. Meistentheils war derselbe nur von kurzer Dauer, nur selten blieb er während des weiteren Verlaufes bestehen. In anderen Fällen wieder wird in den Publicationen ausdrücklich auf das Fehlen des Erbrechens aufmerksam gemacht; so im Falle I und II von v. Leyden, bei Pfuhl, Neusser, Chauffard, Falkenheim. Soviel ich aus den Mittheilungen ersehen habe, ist dies Verhältniss von der primären Erkrankung abhängig. Bei den im Gefolge von Magengeschwüren entstandenen subphrenischen Eiterungen ist das Erbrechen am häufigsten. In Maydl's Monographie findet es sich unter 35 Fällen 15 mal erwähnt, während darüber bei 13 Fällen intestinalen Ursprungs nur dreimal, bei

Digitized by Google

25 Fällen perityphlitischen Ausgangs nur viermal berichtet wird. Relativ häufiger findet es sich wieder bei den Abscessen in Folge interner Traumen, nämlich unter 18 Fällen fünfmal [v. Leyden, Maydl (zwei Fälle), Fenwick, Tillmanns]. Welche inneren Organe verletzt waren, war nicht immer mit Bestimmtheit nachgewiesen worden. In den übrigen Fällen dieser Provenienz findet sich das Erbrechen nicht erwähnt. Damit ist freilich nicht gesagt, dass es in ihnen nicht bestanden habe.

Ebenso ist in den Publicationen, die seit dem Jahre 1894, seit Maydl's Monographie, bekannt gegeben sind, nur sehr vereinzelt über prodromales oder initiales Erbrechen berichtet (ein Fall von Lampe und ein Fall von Körte). Es scheint, als ob auf dieses Symptom nicht genügend geachtet ist, und ich möchte daher die Aufmerksamkeit der Collegen darauf hinlenken, weil es meines Erachtens für die Frühdiagnose der subphrenischen Abscesse von nicht unwesentlicher Bedeutung ist.

Eine weitere Beachtung verdient in unserem Falle das Litten'sche Zwerchfellphänomen. Litten hat sowohl in seiner ersten Mittheilung, betreffend dieses Symptom, in der Deutschen med. Wochenschrift 1892, Nr. 13 als auch in einem späteren Vortrage darüber auf dem XIII. Congress für innere Medicin 1895 hervorgehoben, wie dies Phänomen bei der Differentialdiagnose zwischen pleuritischen Exsudaten und subphrenischen Abscessen von entscheidendem Werthe sein kann. Das Fehlen des Phänomens spricht für Pleuraerguss, das Bestehenbleiben ceteris paribus für subphrenische Abscedirung.

In späteren Mittheilungen von subphrenischen Eiteransammlungen ist alsdann zuerst von Jendrássick[1]) darauf Bezug genommen. Jendrássick stützte die Diagnose auf subphrenischen Abscess in seinem Falle im Wesentlichen auf das Vorhandensein des Litten'schen Phänomens. In gleicher Weise hat auch Winkelmann[2]) in Barmen den Werth desselben in einem Falle bestätigt. Entscheidend wird das Phänomen besonders dann, wenn die sichtbare Wellenlinie der Zwerchfellbewegung oberhalb der Dämpfungsgrenze oder oberhalb der Punctionsstelle liegt,

[1]) l. c., S. 658. — [2]) Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 7, S. 110.

Digitized by Google

an welcher das eitrige Exsudat mittelst der Punctionsspritze zu Tage gefördert wird. Allerdings bleibt das Phänomen nur von beschränktem Werthe insofern, als es bei Frauen selten, bei fettleibigen Individuen fast nie beobachtet werden kann, worauf Litten bekanntlich gleich bei seiner Mittheilung aufmerksam gemacht hat. In unserem Falle, wo es sich um einen mageren, aber muskulösen Mann handelte, war es ziemlich deutlich und konnte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Zum Schluss noch einige Worte über den diagnostischen Werth der Probepunction bei den subphrenischen Abscessen.

Hierbei sind hinsichtlich der technischen Ausführung einige Punkte zu beachten. Vorbedingung nämlich ist — die strengste Asepsis als selbstredend vorausgesetzt —, dass man die Punctionsnadel nicht zu kurz und die Canüle von nicht zu dünnem Kaliber wählt. Es gilt hier dasselbe, was seiner Zeit Quinke für die Spinalpunction betonte. Der Gebrauch einer gewöhnlichen Pravazspritze empfiehlt sich nicht. Sie, wie auch die gebräuchlichen Punctionsspritzen haben für diesen Zweck zu kurze Canülen. Die der Pravazspritzen sind durchschnittlich 3 cm, die der landläufigen Probepunctionsspritzen höchstens 6 cm lang. Für die Probepunction eines Pleuraexsudats ist diese Länge selbst bei fettleibigen Individuen allenfalls ausreichend. Nicht so, oder wenigstens nicht immer für die Punction der subphrenischen Abscesse. Die Spitze der Canüle erreicht nicht den Eiterherd und man bleibt dann über das Vorhandensein desselben nach wie vor im Unklaren. Das ist bei der mitunter tiefen Lage der Abscesse wohl verständlich, und war auch vielleicht die Ursache, weshalb in unserem Falle die hiesige Punction resultatlos blieb. In früheren Fällen, in denen ich mehr Glück hatte, habe ich mich in der Regel der längsten Hohlnadel des Dieulafoy'schen Aspirateurs bedient, deren Länge mindestens 8 cm beträgt. Ueberhaupt ist meines Erachtens dieser oder der Potain'sche Apparat mehr zu empfehlen als die kleineren, gebräuchlichen Spritzen, besonders dann, wenn es sich um gashaltige Abscesse, um den Pyopneumothorax subphr. (Leyden) handelt. Es kann nämlich unter diesen Umständen vorkommen und ist meines Wissens vorgekommen, namentlich wenn der Spritzenstempel sich nicht leicht bewegte,

Digitized by Google

dass man das bei der Aspiration entleerte Gas schon als negatives Punctionsresultat gedeutet hat, da sich in solchen Fällen bei den ersten zwei bis drei Stempelzügen die Spritze zunächst nur mit Luft füllt. In der Regel wird man freilich schon durch den üblen Geruch derselben orientirt, der sich bei dem grösseren Spritzengehalt ungemein viel leichter feststellen lässt als bei dem kleineren. Das ist nicht unwichtig, vornehmlich bei linksseitigem Krankheitssitze, wo man leicht zu dem Irrthum verleitet werden kann, dass man mit der Hohlnadel in den Magen gelangt sei. Bei fortgesetzter Aspiration erhält man jedoch bald Aufschluss dadurch, dass die Spritze mit Luftblasen untermischten Eiter zu Tage fördert, weil sich die Abscesshöhle nach theilweiser Entfernung ihres Gases verkleinert hat und dadurch das Niveau des Eiterinhaltes gestiegen und mit der Canüle in Berührung gebracht ist.

Bei den gasfreien subphrenischen Eiteransammlungen aber bietet der grössere Aspirationsapparat noch den Vortheil, dass mit der Entleerung einer grösseren Eitermenge der hydrostatische Druck in der Abscesshöhle verringert, und auf diese Weise die Gefahr vermieden wird, dass durch den Stichcanal Eiter in die weitere Umgebung, eventuell in die Pleurahöhle dringt.

Die Wahl eines stärkeren Hohlnadelkalibers empfiehlt sich einfach deshalb, weil der Eiter mit nekrotischen Gewebspartikeln gemischt sein und in Folge dessen die engere Canüle nicht passiren kann.

Zu beachten ist bei der Probepunction ferner noch die Stelle, an der man die Hohlnadel einsenkt. Sie wird bestimmt durch den physikalischen Befund. Die Stelle der intensivsten Dämpfung, des fehlenden Fremitus- und Athmungsgeräusches ist die unbedingt gebotene, wenn es sich um einen subphrenischen Pyothorax handelt; liegt jedoch ein Pyopneumothorax subphren. vor, so wird man die Stelle wählen müssen, über welcher neben dem Ausfall des Athmungsgeräusches und des Fremitus der percutorische Schallwechsel durch Lageveränderung des Patienten zu constatiren ist. In allen Fällen aber wird man sich möglichst ausserhalb der Pleuragrenzen halten müssen, d. h. hinten am Thorax den XI., in der Axillarlinie den X., in der Papillarlinie den VI. J. C. R. bei der Punction bevorzugen, denn die Erfahrung hat gelehrt, dass die frühere Annahme (v. Bergmann), dass die Pleurablätter

Digitized by Google

bei subphrenischen Eiterungen in Mitleidenschaft gezogen und verklebt sind, nicht immer zutrifft.

Trotz aller dieser Vorsichtsmaassregeln ereignet es sich aber dennoch, dass die Punction an verschiedenen Stellen und nach verschiedenen Richtungen hin vorgenommen werden muss, um zum Ziele zu gelangen, und dass man gelegentlich, namentlich bei sehr hoch hinaufgedrängtem Diaphragma, die Pleura mit der Hohlnadel durchstechen muss. — Gelingt es dann, den Eiterherd zu treffen, so weiss man mitunter nicht, ob man sich mit der Nadelspitze oberhalb oder unterhalb des Zwerchfelles befindet.

Um diese Frage zu entscheiden, hat man mehrere Merkmale construirt. Pfuhl[1]) hatte durch manometrische Prüfungen diesen Zweifel zu lösen vorgeschlagen. Die Steigerung des manometrischen Druckes bei der Inspiration, sowie sein Sinken bei der Exspiration sind nach Pfuhl ausschlaggebend für die subphrenischen Eiterungen und das umgekehrte Verhalten für den supraphrenischen Herd.

A priori ist dieses Kriterium wohl richtig, allein Rosenbach[2]) hat schon darauf hingewiesen, dass es im Stiche lassen kann, wenn nämlich, worauf auch Herrlich[3]) aufmerksam gemacht hat, in Folge der Eiterung eine Lähmung des Diaphragma zu Stande gekommen ist, ein Verhalten, das in beiden Fällen, sowohl beim Empyem als auch beim Pyothorax subphrenicus, nicht so selten vorkommt. Ich kann diese Beobachtung nur bestätigen. In einem Falle, der mir noch sehr lebhaft in Erinnerung ist, weil er den Neffen eines mir lieben Freundes, des Generalarztes Kannenberg, betraf, und bei dem es sich um einen subphrenischen Abscess im Anschluss an schwerste Perityphlitis handelte, habe ich mit den Collegen der chirurgischen Abtheilung des Danziger Diakonissenhauses, den Herren Ddr. Fischer und Reinke, den Manometerversuch nach Pfuhl vorgenommen. Wir erhielten aber kein positives Resultat, die Wassersäule blieb während der Athmung stabil, trotzdem das Respirationsgeräusch über der sich regelmässig, wenn auch nur wenig erweiternden Thoraxseite noch zu hören war.

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1877, S. 60. — [2]) Die Erkrankungen des Brustfelles. Nothnagel's Pathologie und Therapie, Bd. XIV. — [3]) Deutsche med. Wochenschr. 1886, S. 140.

Digitized by Google

Was von der manometrischen Methode gilt, trifft auch wohl für den Vorschlag zu, den Maydl[1]) und Jaffé gemacht haben, nämlich die Vergleichung der Ausflussmengen des Eiters während der In- und Exspiration. Hier liesse sich noch einwenden, dass der Eiter in der subphrenischen Abscesshöhle nicht immer unter so hohem Drucke steht, dass er spontan abfliesst, sondern dass man ihn in der Regel erst aspiriren muss, um ihn zu Gesicht zu bekommen.

Nicht minder anfechtbar ist das von Fürbringer[2]) angegebene Merkmal, nach welchem die Excursionsbewegung, die an der Hohlnadel zu beobachten ist, sobald man mit ihr das Diaphragma durchbohrt hat, ein sicheres Kriterium dafür sein soll, ob man sich mit der Spitze der Nadel unterhalb oder oberhalb des Zwerchfelles befinde. In einer ganzen Reihe von pathologischen Zuständen fällt die Bewegung des Zwerchfelles nämlich aus. Nicht allein bei den von Rosenbach u. A. erwähnten Lähmungen desselben, sondern auch dann, wenn die Brustfellblätter im Bereiche des Supplementärraumes der Pleurahöhle in flächenhafter grösserer Ausdehnung verwachsen sind. Andererseits ist die grössere Excursionsbewegung der Punctionsnadel auch dann zu beobachten, wenn sich ihre Spitze im Lungengewebe oder in einer Pseudomembran verfangen hat. Diese Einwände hat schon Scheurlen[3]) gegen Fürbringer geltend gemacht. Ihm gebührt auch unzweifelhaft das Verdienst, zur Klarstellung des Werthes der Probepunction bei subphrenischen Abscessen wesentlich beigetragen zu haben. Scheurlen hatte als der Erste das relativ häufige Zusammentreffen von subphrenischem Abscess mit sero-fibrinöser Pleuritis betont und die Punctionsresultate dabei berücksichtigt. Auf Grund seiner Beobachtungen verlegte er daher den Schwerpunkt der Diagnose in den Effect der Probepunction und zwar einmal in die Beschaffenheit des Eiters, von dem er behauptete, dass er stets jauchig sei, und sodann in den Unterschied des Punctionsbefundes, je nachdem man einen höher oder tiefer gelegenen Intercostalraum in Angriff genommen hat. Ergiebt die Probepunction z. B. im

[1]) l. c., S. 56. — [2]) Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 288. — [3]) Charité-Annalen 1889, S. 175.

Digitized by Google

9. JCR. einen serösen, im 10. JCR. dagegen einen eitrigen bezw. jauchigen Spritzeninhalt, so sei nach Scheurlen damit der Beweis erbracht, dass ein subphrenischer Abscess vorliege.

Was nun die Beschaffenheit des Eiters anlangt, so ist er durchaus nicht stets jauchig. Abgesehen von meinen eigenen Erfahrungen möchte ich dazu bemerken, dass unter Anderen Fränkel[1]) besonders hervorgehoben hat, dass die vom perirenalen Bindegewebe ausgehenden subphrenischen Eiterungen häufig nicht jauchig sind. Ferner finde ich in Maydl's[2]) Zusammenstellung ein Referat über eine Publication von Grünbaum, in der ausdrücklich erwähnt ist, dass der Eiter „nicht stinkend" war.

Hinsichtlich des anderen Merkmales, das Scheurlen als pathognostisch für subphrenischen Abscess bezeichnet hat, haben Fürbringer und P. Guttmann[3]) bei Gelegenheit des Scheurlen'schen Vortrages nicht unbegründete Einwendungen gemacht. Sie führten mehrere klinische Beobachtungen und Sectionsbefunde an, durch die bewiesen wurde, dass sowohl bei multiloculären Pleuritiden als auch bei interstitiellen oder abgekapselten Empyemen, die mit putriden Lungenprocessen complicirt sind, Bedingungen gegeben seien, unter welchen die Punctionsproducte von höher und tiefer gelegenen Thoraxabschnitten verschiedene, hier eitrige, wohl auch jauchige, dort seröse Beschaffenheit darbieten könnten. — Da derartige Eventualitäten unbedingt zugestanden werden müssen, darf man sich betreffend den Werth der Probepunction bei subphrenischen Eiterungen wohl nur dahin resümiren, dass in jenen Fällen, wo bei dem physikalischen Symptomencomplex eines mässigen Pleuraexsudates die Probepunction jauchigen Eiter, oder wo sie gar in oberflächlichen und höher gelegenen Brusthöhlenbezirken seröse Flüssigkeit, in tiefer gelegenen dagegen reinen oder jauchigen Eiter ergiebt, die Diagnose auf subphrenischen Abscess gesichert ist, sobald die anamnestischen Angaben und das sonstige klinische Bild einen Eiter- oder Jaucheherd oberhalb des Diaphragma ausschliessen lassen.

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1892, S. 1173. — [2]) l. c., S. 295. — [3]) Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 288.

Digitized by Google

Wie steht es nun aber mit dem negativen Erfolg der Probepunction? Darf er den Arzt in seiner, auf den physikalischen und klinischen Symptomen fussenden Diagnose erschüttern?

Das Studium der casuistischen Mittheilungen giebt auch hierüber Belehrung. Wiederholt sind Beobachtungen beigebracht, in denen berichtet wird, dass bei den als subphrenische Abscesse diagnosticirten Krankheitsfällen die Probepunction erfolglos war, mitunter sogar bis zum Tode erfolglos blieb.

Gleich der Fall II von v. Leyden war ein derartiger. Fünfmalige Punction, an verschiedenen Stellen des Thorax vorgenommen, liess die Eiterung nicht auffinden, während die Section die völlige Richtigkeit der intra vitam gestellten Diagnose bestätigte. Allerdings war in diesem Falle zur Punction nur eine Pravaz'sche Spritze verwendet worden. Unter den Fällen von Nowack ferner war der Fall II gleichfalls bezüglich des Punctionsbefundes negativ, während die Diagnose und der Obductionsbefund einen subphrenischen Abscess ergaben. Maydl giebt an, dass unter 20 Punctionsresultaten seiner Zusammenstellung fünf absolut ergebnisslos ausfielen. In Winkelmann's Fall II konnte erst bei der 14. Punction Eiter aufgefunden werden. Aehnliche Erfahrungen mögen bereits von manchen Collegen gemacht sein. Auch der von mir vorhin beschriebene Krankheitsfall liefert ein recht instructives Beispiel der Art. Weder uns Aerzten hier noch Herrn Professor Körte in Berlin, einem auf diesem Gebiete anerkannt viel bewanderten Operateur, gelang es trotz wiederholter Punctionen, den Eiterherd zu treffen. Man sieht also, dass die erfolglose Probepunction eine im Uebrigen durch wichtige, klinische Symptome begründete Diagnose auf subphrenischen Abscess durchaus nicht sofort umzustossen vermag. Im Gegentheil muss man auf Grund vielfältiger, casuistischer Erfahrungen sich dem seiner Zeit von Fränkel ausgesprochenen Satze unbedingt anschliessen, dass, wenn bei einem hektisch fiebernden Patienten die physikalischen Zeichen eines nur mässigen Pleuraexsudats bestehen, die bacteriologische Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen und die Probepunction aber negativ ausfallen, man berechtigt ist, einen Eiterungsprocess unterhalb des Zwerchfelles anzunehmen.

Digitized by Google

AUS DEM
STADTISCHEN ARMENHAUSE ZU KÖNIGSBERG IN PR.

ÜBER DREI FÄLLE
VON
DEGENERATIVER (HUNTINGTON'SCHER) CHOREA.

VON

DR. W. ELIASSOW,
HAUSARZT DES ARMENHAUSES.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die Frage der Selbständigkeit der Huntington'schen Chorea gegenüber der infectiösen (Sydenham'schen) Chorea ist noch nicht endgültig entschieden. Wie Facklam[1]) und Wollenberg[2]) des Näheren erörtern, spricht eine Reihe von Forschern der Huntington'schen Chorea die Selbständigkeit ab und betrachtet sie als eine bald mit, bald ohne Heredität entstehende chronische Varietät der gewöhnlichen (Sydenham'schen) Chorea.

„Demgegenüber hält aber die Mehrzahl der neueren Autoren an der Selbständigkeit der Krankheit fest" (Wollenberg). Bis 1899 sind nach Wollenberg 128 Einzelbeobachtungen, welche etwa 22 verschiedenen Choreafamilien angehören, veröffentlicht worden. Genauer beschrieben sind nach der von Wollenberg ergänzten Zusammenstellung von Huet 79 Fälle. Seitdem ist meines Wissens nur noch ein von Keraval und Raviart[3]) beobachteter Fall hinzugekommen. Da somit die Krankheit eine relativ seltene ist, dürfte die Schilderung der folgenden, von mir beobachteten Fälle nicht ohne Interesse sein:

Erster Fall.

Arbeiterwittwe Mathilde Kl., geb. Schn., am 27. Juli 1892 aufgenommen, 42 Jahre alt.

Anamnese: [Nach Angaben der Mutter der Patientin, Wittwe Rosine H., verwittwet gewesene Schn. und nach den Ergebnissen

[1]) Facklam, Beiträge zur Lehre vom Wesen der Huntington'schen Chorea. Archiv f. Psychiatrie Bd. XXX, S. 137 ff.

[2]) Wollenberg, Chorea. Nothnagel's specielle Pathologie u. Therapie 1899, Bd. XII, 2, S. 75 ff.

[3]) Keraval und Raviart, Beobachtung eines Falles von chronischer hereditärer Huntington'scher Chorea mit histologischer Untersuchung. Archives de Névrologie. Juni 1900. Ref. Seeligmüller, Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 39.

Digitized by Google

der freundlichen Erkundigungen des Herrn Dr. Ploch-Brandenburg (Ostpreussen)]. Die Urgrossmutter und Grossmutter der Patientin mütterlicherseits haben an Zuckungen gelitten, ebenso ein Bruder des Vaters. Der Vater, Schneidermeister Schn., hatte bereits als Kind in einem Beine Zuckungen und fiel zur Zeit seiner Verheirathung, im 24. Lebensjahre, „mit dem rechten Fusse etwas auf die Seite". Doch war dies für andere Leute nicht bemerkbar und Schn. konnte sein Handwerk gut ausüben. Das Leiden ist allmählich stärker geworden und hat sich über den ganzen Körper ausgedehnt. Etwa fünf Jahre nach der Verheirathung musste Schn. sein Handwerk aufgeben und betteln gehen, wobei er von den Leuten für einen Betrunkenen gehalten wurde, ist dann, seitdem er nicht mehr im Stande war, seine Kleider in geordnetem Zustande zu halten, durch den Gendarm von der Landstrasse verwiesen worden, musste zu Hause bleiben und wurde später bettlägerig. Der Verstand des Schn., welcher zur Zeit der Verheirathung geistesgesund war, ist allmählich schwächer geworden. In der letzten Zeit war Schn. oft aufgeregt, liess sich aber leicht beruhigen. Im letzten, 43. Lebensjahre, musste er gefüttert werden.

Von fünf Kindern ist die älteste Tochter Mathilde (unsere Patientin) als Kind stets gesund gewesen, hat in der Schule gut gelernt und sich später bei häuslichen und landwirthschaftlichen Arbeiten gut bewährt. Im 23. Lebensjahre traten die ersten Zuckungen auf. Als sie nach dem Tode ihres Mannes, im 34. Lebensjahre, mit Backwaaren auf dem Lande umherging, beklagten sich die Leute der Mutter gegenüber, dass ihre Tochter sie beim Herausgeben von Geld betrüge. Die Mutter aber nahm schon damals an, dass die Tochter mit dem Geldzählen nicht fertig werde. Die zweite Tochter ist Frau F. (vergl. zweiten Fall). Die übrigen drei Kinder, welche in jugendlichem Alter gestorben sind, haben nicht an Zuckungen gelitten.

Status bei der Aufnahme: Patientin ist von mittlerer Grösse, kräftigem Knochenbau, hat eine gut entwickelte Muskulatur und reichliches Fettpolster. Der Gesichtsausdruck ist blöde. Die anamnestischen Angaben der Patientin sind sehr dürftig; auf die Mehrzahl der Fragen antwortet sie: Das weiss ich nicht. Sie sei im Kopfe zu schwach und behalte nichts.

Digitized by Google

An der Patientin fallen sofort choreatische Bewegungen auf, insbesondere am Kopfe und an den Extremitäten. Während Stirn und Wangen ruhig bleiben, treten an den Lippen häufig Zuckungen auf. Patientin macht mit dem Munde oft schnappende Bewegungen.

Die Pupillen sind gleich mittelweit, reagiren gut auf Lichteinwirkung und bei Convergenz.

Die Zunge wird gerade herausgestreckt, macht aber sofort seitliche Bewegungen und schnellt in die Mundhöhle zurück. Patientin kann den Mund nur mit Mühe geöffnet halten, indem sie mit den Fingern fest auf die untere Zahnreihe drückt.

Die Sprache ist leicht verständlich, nur hin und wieder durch die unwillkürlichen Bewegungen der Zunge behindert.

Am Halse treten häufig Zuckungen der mm. sternocleido mastoidei und scaleni auf. Der Kehlkopf wird zuweilen in die Höhe gezogen und Patientin macht dann Schluckbewegungen.

Am stärksten sind die choreatischen Bewegungen an den oberen Extremitäten, insbesondere am Daumen und Zeigefinger beiderseits.

Die unteren Extremitäten sind in geringerem Grade afficirt; am linken Fusse bemerkt man zuweilen Pronation und Supination, an den grossen Zehen Dorsal- und Plantarflexion. Auch am Rumpfe leichte unwillkürliche Bewegungen nach verschiedenen Richtungen hin. Beim Sitzen und noch mehr beim Gehen nehmen die choreatischen Bewegungen an Intensität zu.

Patientin geht unsicher, sieht hierbei dauernd nach unten und ist anscheinend sehr ängstlich, macht bald kleine, langsame, bald grössere, schnelle Schritte, hebt die Arme in regelloser Weise vom Rumpfe ab und macht rasche Bewegungen mit den Fingern.

Wenn man sich der Patientin schnell nähert, werden die unwillkürlichen Bewegungen stärker.

Bei Ausführung gewollter Bewegungen vermindern sich die choreatischen Bewegungen in erheblichem Maasse: Patientin führt ein mit Wasser gefülltes Glas schnell zum Munde und trinkt, ohne zu verschütten. Beim Essen bleibt die den Löffel haltende rechte Hand von Zuckungen ganz frei, während letztere an der die Schüssel haltenden linken Hand in geringem Grade

Digitized by Google

fortbestehen. Sämmtliche gewollte Bewegungen werden hastig ausgeführt, anscheinend aus Furcht, dass unwillkürliche Bewegungen dazwischentreten könnten. Im Schlafe finden nach Angabe einer zuverlässigen Wärterin geringe Zuckungen am linken Fusse statt.

Das Lesen geht gut von Statten. Die von der Patientin geschriebenen Zahlen zeigen ein zitteriges Aussehen, sind aber leserlich; mit dem Schreiben von Buchstaben wird Patientin nicht fertig.

Die Sehnenreflexe, besonders die Patellarreflexe, stark erhöht.

In der Folgezeit zeigten sich bei der Patientin die Erscheinungen vorgeschrittenen Blödsinns. Sie war über zeitliche und räumliche Verhältnisse äusserst wenig orientirt, sass, sich selbst überlassen, meistens theilnahmlos da und sprach, wenn sie nicht angeredet wurde, nichts, folgte aber mechanisch dem Beispiele ihrer Zimmergenossinnen, indem sie zur Zeit das Bett verliess, sich selbst ankleidete, wusch und kämmte, soweit sie hierbei nicht durch die choreatischen Bewegungen gehindert wurde. Sie ging auch mit den Anderen auf den Arbeitssaal und wurde mit dem Federnreissen leidlich fertig.

Die Mitte Mai 1893 eingeleitete Arsenikbehandlung war wirkungslos und musste Ende Juli ausgesetzt werden, da sich Magenbeschwerden eingestellt hatten.

Am 3. August 1893 fiel Patientin im Arbeitssaale bewusstlos um, erholte sich aber bald wieder und konnte in ihr Zimmer geführt werden. Im Laufe der nächsten Stunden klagte sie über heftige Kopfschmerzen und hatte mehrmals Erbrechen. Ausser Verlangsamung des Pulses waren Anomalien nicht nachzuweisen.

Um 4 Uhr Nachmittags stellten sich Krämpfe ein und um $6^3/_4$ Uhr erfolgte der Tod. Am 4. August, 5 Uhr Nachmittags, also 22 Stunden post mortem, wurde von Herrn Professor Dr. Nauwerck die Section ausgeführt. Aus dem Sectionsprotokolle führe ich Folgendes an:

Dura schlaff gespannt, lässt sich über dem Stirnhirn in grossen Falten vom Gehirn abheben. Sie erscheint ziemlich blutarm, durch diffuse Verdickungen etwas starr. Im Subduralraum beiderseits einige Cubikcentimeter seröser Flüssigkeit; Innen-

Digitized by Google

fläche der Dura ziemlich blass, feucht glänzend, ohne Auflagerungen. Die Arachnoidea beiderseitig vollständig zart. Nur über Stirn- und Centralhirn ist sie entlang einigen Venen weisslich verdickt. Die Subarachnoidalräume erscheinen über den vorderen Gehirntheilen fast vollständig leer, dagegen besteht hinten über Scheitel- und Occipitallappen ein starker Hydrops meningeus, so dass die Arachnoidea im Gebiete einiger Sulci, besonders des Sulcus interparietalis, blasig abgehoben ist. Die Pia zeigt eine geringe, nach hinten etwas zunehmende Blutfüllung der mittleren und feinen, zum Theil auch der grösseren Venen.

Am Stirnhirn fällt auf, dass die Windungen im Ganzen schmal sind, so dass das gesammte Stirnhirn im Verhältnisse zum übrigen Grosshirn klein erscheint. Die Windungen der übrigen Grosshirntheile kräftig entwickelt, dabei die Sulci, namentlich der Sulcus interparietalis, breit und tief. Unter dem Tentorium eine ziemlich reichliche Menge seröser Flüssigkeit. In den basalen Sinus reichliches flüssiges Blut.

An der Hirnbasis zeigen sich die Gefässe zart, die austretenden Nerven von völlig normalem Aussehen, die Arachnoidea zart, Pia blutarm. Der Boden des dritten Ventrikels zeigt eine leichte trübe Verdickung der weichen Häute.

Der linke Seitenventrikel in mässigem Grade erweitert, etwas klare Flüssigkeit enthaltend. Das Ependym glatt. Plexus ziemlich blass.

Hirnsubstanz des Grosshirnmantels feucht, in der Consistenz verändert, blass, mit spärlichen Blutpunkten. Seitenventrikel rechts wie links. Dritter Ventrikel ebenfalls etwas weit. Vierter Ventrikel ohne erkennbare Veränderungen.

Kleinhirn feucht, etwas weich, blass. Schnitt durch die basalen Ganglien, vorn am Thalamus, zeigt nichts Besonderes, ebenso ein zweiter Schnitt durch die Mitte der Thalami. Am Rückenmark und seinen Häuten, ebenso an der Wirbelsäule ist nichts Besonderes nachzuweisen.

Im Herzbeutel wenig seröse Flüssigkeit. Linker Ventrikel etwas dilatirt. Herzmuskel mürbe, grauroth, nicht hypertrophirt. Klappenapparat intact.

Anatomische Diagnose: Atrophie des Grosshirns. Hydrops

Digitized by Google

meningeus. Lungenemphysem. Lungenödem. Herzdilatation. Stauungsmilz. Stauungsnieren. Fetthaltige Muskatnussleber.

Zweiter Fall.

Die Kutscherfrau Auguste F., geb. Schn., Schwester der vorigen Patientin, wurde von mir im April 1893 aufgesucht.

Anamnese: (Nach den wegen der Gedächtnissschwäche sehr unvollständigen Angaben der Patientin und den ergänzenden Mittheilungen des Ehemannes und der Mutter.) Patientin, 1854 geboren, war in ihrer Jugend gesund, ist mit 14 Jahren in Dienst getreten und hat mit 28 Jahren geheirathet. Im 30. Lebensjahre zeigte sich zunehmende Vergesslichkeit. Nach kurzer Zeit stellten sich dann unwillkürliche Bewegungen am rechten Fusse ein: Die Zuckungen dehnten sich allmählich über den ganzen Körper aus und wurden immer heftiger; der Verstand ist stetig schwächer geworden. Patientin kann (1893) die häuslichen Arbeiten nicht verrichten, verursacht durch Zerbrechen von Geschirr viel Schaden und ist dem Manne zur Last geworden.

Status im April 1893: Patientin ist von mittlerer Grösse, mässig kräftigem Knochenbau, mangelhaftem Ernährungszustande. Sie ist geistig sehr geschwächt, doch ist der psychische Verfall noch nicht so weit vorgeschritten wie bei der älteren Schwester. Die Choreabewegungen sind dagegen an Ausdehnung und Intensität erheblich stärker. Patientin ist nicht im Stande, auch nur ganz kurze Zeit ruhig zu stehen, da der Körper durch die unwillkürlichen Bewegungen unaufhörlich hin- und hergeschleudert wird. Gesichtsmuskulatur und Zunge sind in mässigem Grade betheiligt, am auffallendsten sind die choreatischen Bewegungen des Rumpfes und der Extremitäten. Bei Rückenlage der Patientin beobachtet man an den Oberschenkeln starke Contractionen der Adductorenmuskulatur und zeitweise mächtiges Anschwellen des m. quadriceps beiderseits.

Der Gang der Patientin ist äusserst unsicher, dem einer Betrunkenen ähnlich. Die unwillkürlichen Bewegungen werden durch intendirte Bewegungen erheblich vermindert, doch nur selten und nur für kurze Zeit gänzlich aufgehoben. Die Sprache ist zuweilen erschwert, doch kann Patientin auch längere Sätze ohne Unterbrechung sprechen.

Digitized by Google

Gedrucktes wird fliessend gelesen, doch lässt Patientin zuweilen einzelne Buchstaben oder Silben aus. Der Name wird lesbar geschrieben.

Die Untersuchung der Organe der Brusthöhle, insbesondere des Herzens, und des Abdomens ergiebt normale Verhältnisse.

Am 9. Februar 1895 wurde Frau F. in das Armenhaus aufgenommen. Bei der Aufnahme waren die choreatischen Bewegungsstörungen im Wesentlichen dieselben wie 1893; die Sprache war jedoch bereits in hohem Grade erschwert, die Gedächtnissschwäche hatte zugenommen.

In der Folgezeit nahmen die Choreabewegungen allmählich an Intensität ab, dagegen wurde stetig fortschreitender Verfall der Psyche beobachtet.

Status am 20. Februar 1901: Patientin sitzt oder liegt apathisch da, begrüsst zwar den Morgens die Krankenzimmer revidirenden Aufseher mit „Guten Morgen", verlangt, wenn die Zeit des Essens herankommt, energisch nach den Speisen, kümmert sich aber sonst nicht um ihre Umgebung und spricht spontan kein Wort. Sie sitzt tagüber in schlaffer Körperhaltung, mit nach vorn gesenktem Kopfe, vorgebeugtem Rumpfe und gestreckten unteren Extremitäten da. Nur hin und wieder treten bald an der einen, bald an der anderen Muskelgruppe ganz leichte Choreabewegungen auf. Auf Verlangen geht Patientin durch das Zimmer, zeigt sich hierbei sehr unbeholfen, geht unsicher, breitbeinig, hebt die Füsse nicht vom Boden ab und macht mit den Armen fortwährend unzweckmässige Bewegungen.

Bei der Aufforderung, die Zunge zu zeigen, macht sie zahlreiche, regellose Bewegungen mit dem Kopfe, dem Rumpfe und den Armen, spitzt wiederholt den Mund, bringt aber das Herausstrecken der Zunge nicht zu Stande.

Die Sprache ist ausserordentlich gestört. Patientin bringt meistens nur mit Mühe und nach vielen vergeblichen Versuchen einzelne Worte oder kleine Sätze heraus. Sie wiederholt häufig mechanisch die an sie gerichteten Worte.

Sie muss gefüttert werden und verschluckt sich beim Essen häufig.

Digitized by Google

Dritter Fall.

Kellnerfrau Antonie M., geborene Bl., am 27. Mai 1896 aufgenommen, 46 Jahre alt.

Anamnese: (Nach den lückenhaften, unzuverlässigen Angaben der Patientin, den ergänzenden Mittheilungen eines Bruders der Patientin, des Lohndieners Bl., dessen Angaben allerdings auch nicht ganz zuverlässig erscheinen, und dessen Ehefrau, den in den Unterstützungsacten des Magistrats und in dem Krankenjournale der Anstalt befindlichen Notizen.) Die Mutter der Patientin bekam im 43. Lebensjahre Zuckungen, fing an, „in der Stube zu rutschen", hatte einen schwankenden Gang, ein „verstellbares Gesicht", wurde leicht erregbar und zum Weinen geneigt, war schliesslich „im Gehirn krank und litt an Lähmung" und ist im Alter von 49 Jahren gestorben. Eine Halbschwester, Frau W., uneheliches Kind der Mutter, ist „nach den Wochen" nervös geworden, bekam Zuckungen an Händen und Füssen, wurde geistesschwach, ist am 8. April 1880 wegen „Chorea" in das Armenhaus aufgenommen worden und hier am 11. September 1884 an „Lähmung" verstorben. Eine zweite Schwester der Patientin soll ebenfalls einen schwankenden Gang gehabt, das Gesicht oft verzogen haben und im 40. Lebensjahre verstorben sein.

Der vorstehend erwähnte Bruder der Patientin ist nach Ansicht seiner Ehefrau „geistig nicht ganz normal" und „giebt zuweilen halbe Antworten".

Patientin, deren Gedächtniss sehr geschwächt ist, giebt an, dass sie als Kind gesund gewesen sei, eine Elementarschule besucht und mit 28 Jahren geheirathet habe. Ihre Ehe wurde sehr unglücklich, ihr Ehemann führte ein lüderliches Leben, musste wiederholt längere Gefängnissstrafen verbüssen und hat die Patientin schliesslich böswillig verlassen. Seit der vor 13 Jahren erfolgten letzten Entbindung sei sie sehr schwach und leicht erregbar geworden. In Uebereinstimmung mit der letzten Angabe theilt der Bruder der Patientin mit, dass dieselbe schon im 35. Lebensjahre, fünf bis sechs Jahre nach der Verheirathung, einen unsicheren Gang bekam, „sich von ihrem Ehemann über den Rinnstein tragen lassen musste". Das Gesicht war damals schon „sehr verstellbar".

Digitized by Google

Von drei Kindern lebt der älteste Sohn (18 Jahre alt) und ist gesund, ein Kind ist im Alter von sechs Monaten, das dritte Kind einige Tage alt verstorben.

Status bei der Aufnahme: Patientin ist von kleiner Figur, ziemlich kräftigem Knochenbau, ziemlich gutem Ernährungszustande.

Pupillen gleich mittelweit, gute Reaction. Nach kurzer Fixation abweichende Bewegungen der bulbi. Die Zunge wird gerade herausgestreckt, jedoch schnell zurückgezogen und macht auch innerhalb der Mundhöhle fortdauernd Bewegungen. An den Fingern beider Hände häufig unwillkürliche Bewegungen.

Die gewollten Bewegungen der Arme langsam und ungeschickt, doch werden die hingehaltenen Gegenstände (Percussionshammer, Stecknadel) gut gefasst und gehalten, hierbei keine choreatischen Bewegungen. Bei Rückenlage leichte choreatische Bewegungen am rechten Beine, besonders am Unterschenkel und Fusse; häufige Dorsal- und Plantarflexionen der linken grossen Zehe. Die auf Anordnung gemachten Bewegungen der unteren Extremitäten werden hastig und ungeschickt ausgeführt; hierbei treten auch leichte unwillkürliche Bewegungen auf.

Der Gang ist sehr unsicher, Patientin droht beim Gehen häufig nach vorn überzufallen, kann sich jedoch aufrecht halten. Sensibilität normal.

Im Schlafe hören die Zuckungen vollständig auf.

Die Untersuchung der Organe der Brusthöhle, insbesondere des Herzens, und des Abdomens ergiebt normale Verhältnisse. Patientin zeigt ein ängstliches, scheues Wesen, ist leicht zum Weinen geneigt. Die Gemüthsstimmung der Patientin war in der Folgezeit dauernd eine gedrückte, sie sass, sich selbst überlassen, still da, beschäftigte sich aber zuweilen mit Lesen und erzählte auch häufig der Wärterin von ihren unglücklichen Erlebnissen. In den ersten Monaten des Jahres 1898 zeigten sich bei der Patientin Zeichen von Verwirrtheit, sie wurde sehr reizbar und unverträglich und erging sich häufig in unfläthigen Schimpfreden gegen das Anstaltspersonal. Die Reizbarkeit liess dann allmählich nach, Patientin wurde schliesslich geistig ganz stumpf und hatte gar kein Interesse für ihre Umgebung. Seit dem Frühjahre 1900 litt sie an einer langwierigen Phlegmone

Digitized by Google

mit Fistelbildung in der rechten Achselhöhlengegend und musste am 12. Juni 1900 nach der chirurgischen Abtheilung der städtischen Krankenanstalt verlegt werden. Seit der am 29. August 1900 erfolgten Rückverlegung in das Armenhaus war Patientin dauernd bettlägerig, hochgradig abgemagert, äusserst hinfällig, gänzlich verwirrt und, besonders Nachts, sehr unruhig, so dass ihr häufig Narcotica verabreicht werden mussten. Die choreatischen Bewegungen hatten in den letzten Monaten gänzlich aufgehört.

Patientin ist am 29. November 1900 verstorben. Am 30. November Section (Privadocent Dr. Askanazy). Aus dem Protokolle führe ich Folgendes an:

Dura ziemlich schlaff gespannt, ihre Innenfläche blass, sehr feucht. Die Arachnoidea ist ein wenig trübe, die Pia mässig injicirt. In den ziemlich weiten Sulcis beiderseits, etwa von den Centralwindungen an, sehr reichliche subarachnoidale Flüssigkeitsansammlungen. Auch bei Berücksichtigung der hydropischen Verdickung der weichen Hirnhäute fallen die Stirnwindungen beiderseits durch geringeres Volumen gegenüber dem übrigen Hirn auf (6 bis 7 mm breit). An den im Ganzen atrophischen Stirnhirnen fallen an der Orbitalfläche tiefe, schüsselförmige Impressionen auf. Nach Auseinanderschieben der beiden Hemisphären wölbt sich der Balken mit convexer Fläche nach oben. In den sogleich eröffneten Seitenventrikeln reichlich vermehrte, wasserfarbene, farblose Flüssigkeit (etwa 30 ccm). Der linke Seitenventrikel ist in allen Hörnern gleichmässig dilatirt, der Streifenhügel abgeplattet, ebenso der Thalamus opticus. Das Ependym, besonders über dem Nucleus caudatus, fein gekörnt. Der rechte Ventrikel erscheint vielleicht etwas weniger dilatirt; aber auch hier sind Streifen- und Sehhügel abgeplattet. Der dritte Ventrikel ist ebenfalls etwas erweitert, das Infundibulum vertieft. In dem leicht erweiterten vierten Ventrikel erscheint das Ependym spiegelnd. Die Substanz des Kleinhirns recht feucht, sonst ohne Veränderungen. Auf einem Längsschnitt durch die basalen Ganglien erscheint die weisse Substanz feucht, die graue hellroth, lässt namentlich aus dem Gewebe des Linsenkerns und der Insel Blutpünktchen austreten; namentlich im Marklager der linken Insel zeigen sich vielfache, erweiterte Gefässräume. Auf

Digitized by Google

verschiedenen Querschnitten beider Grosshirnhälften die Rindensubstanz überall etwas schmal, anscheinend ohne wesentliche Differenzen in den verschiedenen Grosshirngebieten.

Anatomische Diagnose (Chorea, Huntington): Atrophie des Stirnhirns, Hydrops meningeus, Hydrocephalus internus, Gangraena pulmonis sinistri. Indurirte anthrakotische Lymphdrüsen, mit Aesten der Lungenarterie verwachsen, auch mit dem linken Bronchus stellenweise verwachsen. Anthracosis lienis, hepatis, glandular. epigastric.

Wenn wir die geschilderten Fälle zusammenfassend betrachten, so stammen die Schwestern Mathilde Kl. und Auguste F. aus einer Choreafamilie, in welcher sich die Krankheit durch vier Generationen in gleichartiger Form vererbte. Bei der dritten Kranken, der Antonie M., beobachten wir ebenfalls gleichartige Vererbung des Leidens. Hier haben die Mutter und zwei Schwestern an Chorea gelitten.

Die Patientinnen waren in ihrer Jugend gesund, insbesondere sind bei denselben Gelenkrheumatismus und Herzaffectionen weder der Erkrankung an Chorea vorangegangen noch im Verlaufe des Leidens eingetreten. Das Leiden begann in allen Fällen im mittleren Lebensalter, im 23., resp. 30. und 34. Lebensjahre. Bei der Mathilde Kl. traten zuerst die Choreabewegungen auf, mehrere Jahre später erst zeigten sich die psychischen Veränderungen; bei der Auguste F. entwickelten sich Chorea und Geistesstörung ziemlich gleichzeitig; bei der Antonie M. liess sich über die Art der Entwickelung des Leidens Genaueres nicht ermitteln.

In allen drei Fällen wurden die choreatischen Bewegungen durch gewollte Bewegungen vermindert, zuweilen für kurze Zeit aufgehoben. Endlich, worauf besonders hinzuweisen ist, zeigten sich bei allen drei Kranken die psychischen Störungen hauptsächlich auf dem intellectuellen Gebiete, nahmen einen stetig fortschreitenden Verlauf und führten schliesslich zur völligen Demenz.

In allen drei Fällen waren demnach in Bezug auf die Heredität, die Entwickelung und den Verlauf des Leidens die für die Huntington'sche Chorea gegenüber der infectiösen Chorea charakteristischen Merkmale zu beobachten.

Digitized by Google

Während die bei der Mehrzahl der tödtlich verlaufenen Fälle der Sydenham'schen Chorea gefundenen Veränderungen des Centralnervensystems wenig charakteristisch sind, wurden in unseren beiden bisher ad exitum gekommenen Fällen am Gehirn die gleichen positiven Befunde erhoben: Atrophie des Stirnhirns, Hydrops meningeus, Hydrocephalus internus. Die Herzklappen sind in beiden Fällen intact befunden worden. — In Folge unglücklicher Zufälle konnten mikroskopische Untersuchungen nicht ausgeführt werden. Vielleicht ist es mir in nächster Zeit möglich, über histologische Befunde zu berichten. Auf Grund der beobachteten Fälle muss ich Wollenberg beipflichten, welcher „die Grundverschiedenheit beider Krankheiten schon äusserlich dadurch hervorzuheben empfiehlt, dass man die Huntington'sche Chorea ihrer degenerativen Tendenz entsprechend als die degenerative Chorea bezeichnet".

Digitized by Google

TRAUMATISCHE NEUROSE

UND

SIMULATION.

Von

Dr. SIEGFRIED STERN

IN KÖNIGSBERG.

Digitized by Google

Digitized by Google

So viele Forscher auch an der Feststellung derjenigen Krankheitsbilder mitgearbeitet haben, die man unter dem Sammelnamen „traumatische Neurosen“ begreift, so knüpft sich ihre schärfere Umgrenzung doch fast ausschliesslich an den Namen Oppenheim. Indessen war es auch ihm nicht gelungen, für den Zusammenhang der scheinbar weit aus einander strebenden Symptome, deren Gesetzmässigkeit nur in der Regelmässigkeit ihrer Wiederkehr zu beruhen schien, ein tieferes Verständniss zu begründen. Als dann Charcot das erlösende Wort sprach, indem er die unter diesem Titel beschriebenen Krankheitsbilder sämmtlich für Hysterien erklärte, neigte man sich alsbald auch in Deutschland allgemein dieser Auffassung zu — mit dem Vorbehalt, eine gewisse Reihe häufiger sich wiederholender Symptomencomplexe, die sich in den Rahmen der Hysterie nicht ohne Weiteres einordnen liessen, als neurasthenische bezw. hypochondrische zu deuten, die dem hysterischen Grundcharakter der Affectionen gewissermaassen angefügt seien. Die Frage, ob in diesen und jenen schwereren Fällen nicht ausserdem organische Läsionen eine Rolle spielten, wurde dabei verschieden beantwortet. Auf dem Wiesbadener Congress vom Jahre 1893 wurde dann der derzeitige Stand der Lehre namentlich durch Strümpell's glänzendes Referat gekennzeichnet. Als wesentlicher Gewinn der neueren Auffassung von den traumatischen Neurosen muss angesehen werden die von Charcot begründete und in Deutschland namentlich von Strümpell und Möbius vertretene Lehre von der Psychogenität der Symptome, d. h. ihrer Abhängigkeit von Vorstellungen. Mit ihr gewann auch die bei diesen Erkrankungen immer wieder auftauchende Frage der Simulation neues Licht. Aengstliche und hypochondrische Vorstellungen sind es nach Strümpell's damaliger Auffassung insbesondere, die das Symptomenbild beherrschen. In einer Arbeit vom Jahre 1896 hat er

Digitized by Google

dann noch die Begehrungsvorstellungen, nämlich im Sinne der Rentenerlangung, hinzugefügt und damit allerdings die bis dahin klar liegenden Grenzen zwischen Simulation und Krankheit wieder einigermaassen verwischt — denn nun hängt, wie man leicht einsehen kann, Alles von der Frage ab, ob man diese Vorstellungsgruppe als bewusst oder unbewusst das Krankheitsbild beeinflussend zu denken hat. Oppenheim hat mit Recht auf das Bedenkliche dieses Standpunktes hingewiesen, der ganz dazu angethan ist, in praktischer Beziehung manche Verwirrung anzurichten. Von jeher, namentlich aber seit der Haftpflichtgesetzgebung, hat der Verdacht auf Simulation bei Beurtheilung dieser Kranken die Aerzte beschäftigt, man darf wohl sagen, zum Schaden eines besseren Verständnisses für das Krankheitsbild. Das praktische Interesse, welches die Beziehungen zur Unfallgesetzgebung jedem einzelnen Fall aufnöthigten, hat in der That die Einsicht in das Wesen der traumatischen Neurosen eher verdunkelt als geklärt, denn die an Unfälle sich knüpfenden Entschädigungsansprüche der Verletzten haben bei der Vielgestaltigkeit der Krankheitserscheinungen und dem Mangel einer einheitlichen Deutung bei den Aerzten in mehr als billigem Maasse den Gedanken an Simulation erweckt — ein Ausweg, der den Arzt der Schwierigkeit überhebt, nach einer gesetzmässigen Erklärung dieser Erscheinungen zu suchen. Diese Thatsache, dass der Verdacht der Simulation sich oft der Erkennung traumatischer Neurosen hindernd in den Weg gestellt, hat in der Literatur wiederholt den Streit der Meinungen entfacht, und bekannt sind die Discussionen, welche Mendel und Seeligmüller auf der einen, Oppenheim, Möbius, Strümpell auf der anderen Seite öffentlich geführt haben. Von besonderem Interesse sind die Fälle von Seeligmüller, welche Beispiele sicherer Simulation darstellen sollten und dann von Möbius und Oppenheim unter schneidender Widerlegung der Seeligmüller'schen Gründe als Fälle echter traumatischer Neurose erwiesen wurden.

Vor einiger Zeit war ich nun in der Lage, einen Unfallverletzten zu sehen, welcher von mehreren Aerzten untersucht und auf ein vernichtendes Gutachten hin, das ihn als Betrüger und Simulanten hinstellte, von der Berufsgenossenschaft mit seinen Entschädigungsansprüchen völlig abgewiesen war, und ich will gleich

Digitized by Google

sagen, dass ich erstaunt war, wie bei einem nachweislich so schwer Kranken, der an einer allerdings nicht ganz typischen Form der traumatischen Neurose litt, der Gedanke an Simulation nicht nur hatte aufkommen, sondern schliesslich so sehr die Oberhand behaupten können, dass man ihn ungeachtet der schweren objectiven Erscheinungen, die er darbot, für einen blossen Simulanten hatte erklären können. Um so befremdender musste diese Thatsache erscheinen, als das vernichtende Gutachten unter Zuziehung eines in der Nervenpathologie durchaus versirten Arztes und ausserdem auf Grund der Beurtheilung des Falles durch den Director einer Irrenheilanstalt angefertigt war; beide hatten den Kranken für einen schlauen Betrüger erklärt. Das erscheint schwer begreiflich, aber es büsst an Originalität ein, wenn man die Literatur über diesen Gegenstand verfolgt. Vielleicht hat die Diagnose von Einzelfällen eines Krankheitsbildes noch nie so viel Anlass zur Controverse gegeben als bei traumatischen Neurosen — nicht als ob man sich über die Art der vorliegenden Krankheit nicht hätte einigen können, nein, die Frage, ob überhaupt Krankheit, ob nicht vielmehr ein völlig normaler körperlicher Zustand, getrübt nur durch die Täuschungsversuche seines Trägers vorliege, darüber entbrannte der Kampf. Die Gründe, welche bei den bisher öffentlich discutirten Fällen für die Auffassung als Simulation angeführt worden sind, halten meiner Meinung nach in den meisten Fällen einer unbefangenen Prüfung nicht Stand, und der Unbetheiligte wird sich wohl fast immer auf die Seite derer stellen, welche für die Diagnose traumatische Neurose eingetreten sind. Von Oppenheim und Möbius ist darauf hingewiesen worden, dass die Quelle eines so oft sich wiederholenden Irrthums in nichts anderem als in dem Vorurtheil zu suchen ist, mit welchem viele Aerzte dem Unfallverletzten begegnen. Es wird für diese Kranken zum Verhängniss, dass sie nach einem solchen Unglücksfalle ausser ihrer körperlichen Gebrochenheit nicht auch noch den socialen Ruin davontragen sollen, dass eine Entschädigungspflicht besteht, sobald der Krankheitszustand anerkannt wird. Das verführt uns Aerzte sicherlich oft dazu, den Werth einer solchen Entschädigung in den Augen dieser Unglücklichen zu überschätzen und ihnen mit Misstrauen und Vorurtheil zu begegnen.

Digitized by Google

Der Fall, auf den ich nun die Aufmerksamkeit lenken möchte, betrifft einen 47jährigen Zimmergesellen, mit dem ich das erste Mal unmittelbar nach seinem Unfalle am 27. März 1897 in ärztliche Berührung kam — ich wurde als zunächst wohnender Arzt hinzugerufen, trat aber, da ich mit seinem Cassenarzt gleichzeitig erschien, überhaupt nicht in Action. Ich konnte nur constatiren, dass es sich bei ihm um keine nennenswerthe äussere Verletzung handelte und überliess dann die weitere ärztliche Versorgung seinem Cassenarzt. Erst am 22. October desselben Jahres sah ich den Kranken in meiner Sprechstunde wieder, nachdem er die ersten Wochen in der Behandlung seines Cassenarztes gestanden, dann eine Zeit lang in einem hiesigen Krankenhause und schliesslich auf Anordnung der Berufsgenossenschaft in einer anderen Krankenanstalt zum Zweck der Begutachtung untergebracht war. Wenige Tage nach seiner Entlassung aus der letzten Anstalt erschien er bei mir.

Anamnestisch konnte ich folgende Daten, zum kleinsten Theile von ihm selbst, zum grösseren von seiner Frau erheben. Kessler stammt aus gesunder Familie, in welcher namentlich Nerven- und Geisteskrankheiten niemals beobachtet wurden. Er selbst ist stets ein sehr gesunder Mann gewesen, hat bis zu seinem Unfall erheblichere Krankheiten niemals durchgemacht, ist seit 16 Jahren verheirathet und hat elf gesunde Kinder gehabt, von denen acht leben — drei sind im Alter von wenigen Monaten an Kinderkrankheiten gestorben. Er selbst sei stets von ruhiger Gemüthsart, eine mehr heitere Natur gewesen, hätte besonders mit seinen Kindern gern gescherzt. Der Arbeit sei er stets gewissenhaft nachgegangen, und hätte den seiner Berufsarbeit entsprechenden Tagelohn verdient. Auch im Winter, während dessen die Zimmerleute zeitweise zu feiern pflegen, sei er fast nie ohne Arbeit gewesen. Mit Steineklopfen, Holzfällen hätte er sein Brot verdient. Auch soll er kein Trinker gewesen sein. Am 29. März 1897 sei er zwei Stock hoch von einem Neubau heruntergefallen und zwar so, dass er zunächst auf die Füsse zu stehen gekommen, hätte sich aber dann in Folge der Wucht des Falles überschlagen und einen Sturz auf den Kopf gethan. Eine Gliederverletzung hätte dabei nicht stattgefunden, im Kreuz und Kopf hätte er aber sofort heftige Schmerzen verspürt und

Digitized by Google

nach drei Tagen hätte sich ein Druck und fortdauerndes Spicken in der Hinterhauptsgegend, in den Armen und Schultern eingestellt, auch sei Schlaflosigkeit eingetreten. Allmählich hätte sich dann sein ganzes Wesen verändert. Er starrte vor sich hin, wurde theilnahmlos und stumpf gegen seine Umgebung, gleichgültig gegen seine Kinder und das durch seine andauernde Erwerbsunfähigkeit über seine Familie hereinbrechende Elend. Dabei war er sehr leicht erregbar, es kam bei geringen Anlässen zu Wuthausbrüchen, er lachte leicht und ebenso leicht kamen ihm die Thränen. Daneben wurde er mitunter von plötzlichem Angstgefühl befallen, er sah Gestalten in der Dunkelheit, klagte über Singen und Summen in den Ohren und griff oft mit den Händen in die Luft, wie um Insecten zu fangen. Die Sprache wurde langsam und schleppend, es fehlten ihm Worte, sein Gedächtniss zeigte Lücken; im September begann sein Orientirungsvermögen sich zu verwirren; in der Stube findet er sich zwar zurecht, auf der Strasse ist er rathlos und schlägt falsche, entgegengesetzte Wege ein; auch in der Krankenanstalt irrt er auf Corridoren und Treppen umher und findet sein Zimmer nicht. — Im Allgemeinen will seine Frau eine wesentliche Verschlimmerung seines psychischen Zustandes an ihm wahrgenommen haben, seitdem er aus der letzten Krankenanstalt, die ihn zum Zwecke der Begutachtung aufgenommen hatte, entlassen war. — Zum Schlusse möchte ich noch der Anamnese als nicht unwichtig anfügen, dass ich zur Zeit des Krankenhausaufenthaltes des Kessler in die Familie desselben zu seiner 10jährigen Tochter gerufen wurde, die seit Wochen das Bett hütete, weil sie angeblich eine Lähmung der Beine und häufiger sich wiederholende Krämpfe haben sollte. Bei der Untersuchung stellte es sich heraus, dass es sich um eine typisch hysterische Affection, eine Gebrauchsunfähigkeit der Beine handelte, welche auf eine suggestive Therapie (einmalige Application des faradischen Stromes) prompt zurückging. Der Eindruck, den ich zunächst von unserem Kranken erhielt, war der eines psychisch schwer geschädigten Mannes. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich, die Stirne in Falten, die Augenbrauen hochgezogen, die Lider weit geöffnet; daneben malt sich tiefe Depression und Verblödung in seinen Zügen. Der Gang ist langsam, unsicher, alle Bewegungen erscheinen schlaff,

Digitized by Google

energielos, halb gehemmt. Die Sprache ist schleppend, mehr in abgerissenen Worten, ein zusammenhängender Satz selten. Auf Fragen antwortet er erst nach längerer Pause, die Antworten sind unklar, treffen die Frage nicht. Auf die Frage: Wie heissen Sie? nennt er erst nach längerer Pause seinen Vatersnamen, auf die weitere nach seinem Vornamen sagt er: das weiss ich nicht. Sein Alter giebt er mit 40 Jahren an (thatsächlich ist er 47), die Zahl seiner Kinder auf sechs (thatsächlich acht). Von den Namen seiner Kinder bringt er nur einige heraus. Spricht man ihn etwas schärfer an, so wird er ängstlich, fängt an zu weinen und sieht sich nach der Thür um. Fragt man ihn nach seinem Unfall, so wird er etwas lebhafter, und erzählt, dass er hoch heruntergefallen sei, dass er seitdem immer Kopfschmerzen und Druck im Hinterkopf gehabt, auch dass es ihm in den Ohren klinge; auch Schmerzen im Kreuz und in den Beinen und dass er nicht gut gehen kann, giebt er an. Alles das wird von ihm indessen sehr stockend und unterstützt von zahlreichen Geberden, die die Worte zum Theil ersetzen müssen, vorgebracht. — Als ich nach diesem ersten Eindruck durch die Frau des Kranken hörte, dass man ihn im entscheidenden Gutachten für völlig gesund und für einen blossen Simulanten erklärt hatte, nahm ich von jeder weiteren Untersuchung Abstand, um mich zunächst mit dem Autor des Gutachtens in Verbindung zu setzen, der ihn in längerer Beobachtung gehabt hatte. Als ich dann erfuhr, dass drei Aerzte, darunter zwei Specialisten, bei diesem Gutachten mitgewirkt hätten und alle zu der gleichen Ueberzeugung gekommen wären, hielt ich mich zunächst selber für den Düpirten, der das Opfer eines Betrügers geworden. Ich sagte mir: ist dieser Mann ein blosser Simulant, so ist er einer der raffinirtesten, die mir je begegnet sind. Ich beschloss daher, zu einer eingehenden Untersuchung zu schreiten. Da kam ich dann allerdings bald zu einer völlig entgegengesetzten Auffassung.

Ich konnte folgenden Befund erheben: Kessler ist ein ziemlich kräftig gebauter Mann mit mässig entwickelter Muskulatur und schwachem Fettpolster. Nirgends sind Atrophien zu bemerken. In den inneren Organen nichts Abnormes. Puls und Athmung sind regelmässig und von normaler Frequenz. Die Prüfung des Nervensystems führte zu folgendem Ergebniss: Die Motilität weist

Digitized by Google

nirgends erheblichere Störungen auf, die Kraft der Bewegung ist vielleicht etwas reducirt, jedoch in allen Muskelgebieten gleichmässig. Die cutane Sensibilität zeigt sich indessen auf der gesammten rechten Körperhälfte und zwar für alle Reizqualitäten ziemlich gleichmässig herabgesetzt, während die der linken Körperhälfte normal ist. Feinere Berührungen werden rechts überhaupt nicht, Nadelstiche nur als Druck wahrgenommen, Kopf und Spitze der Stecknadel links stets scharf, rechts nicht unterschieden. Temperaturdifferenzen werden links ebenfalls in engeren Grenzen unterschieden als rechts. Die Weber'schen Tastkreise sind auf der rechten Seite erheblich grösser als links, insbesondere an der Hand, dem Unterschenkel und am Gesicht. Eine Ausnahme von dieser durchgängigen Hypästhesie der rechten Seite bildet nur die Fusssohle und die untere Halsgegend. An diesen Stellen ist gegen die andere Seite ein Unterschied für keinerlei Reize zu constatiren. Im Einklange damit steht das Verhalten der Hautreflexe. Der Fusssohlenreflex ist rechts und links gleich, der Cremasterenreflex ist rechts fast erloschen, links normal, der Bauchreflex rechts ebenfalls gegen links herabgesetzt. Der Patellarsehnenreflex ist beiderseits deutlich erhöht, Fussklonus lässt sich nicht auslösen. Die Prüfung der Hirnnerven ergiebt im Ganzen ein normales Verhalten derselben, nur dass die Sensibilität auf der rechten Kopf- und Gesichtshälfte herabgesetzt ist. Diese Herabsetzung erstreckt sich nicht auf die Zunge, bei der Berührung beiderseits gleichmässig empfunden wird. Geschmack und Geruch liess sich bei der geringen Intelligenz des Patienten nicht recht prüfen. Der Augenhintergrund beiderseits normal, dagegen ergab die Prüfung des Gesichtsfeldes mit dem Perimeter beiderseits ein circa auf die Hälfte des normalen eingeschränktes Gesichtsfeld und zwar für weiss wie für die Farben. Pupillarreflexe sind prompt auszulösen. Dagegen ist der Pharynxreflex deutlich herabgesetzt: Kitzeln im Schlunde erzeugt keinen Würgreflex. Die galvanische Erregbarkeit zeigt keine Abweichung von der Norm; nach allgemeiner Faradisation zeigt sich ein eigenthümliches Wogen der gesammten Muskulatur, das minutenlang anhält und weithin auf mehrere Meter Entfernung sichtbar ist (Rumpf'sches Zeichen).

Romberg'sches Phänomen ist nicht vorhanden, Blase und

Digitized by Google

Mastdarm functioniren normal; sexuelle Functionen hat er nach Angabe seiner Ehefrau seit Monaten nicht ausgeübt, früher dagegen häufiger.

Wichtig ist, dass dieser Nervenstatus nicht einmal, sondern wiederholt aufgenommen, und dass, obgleich Monate zwischen den einzelnen Untersuchungen lagen, kaum eine nennenswerthe Veränderung gefunden wurde. Insbesondere war der Befund des Gesichtsfeldes genau der gleiche. Er wurde zweimal, das erste Mal im November, das zweite Mal im Februar erhoben und es zeigten sich Abweichungen von circa 5, höchstens 10°, also eine völlige Uebereinstimmung. —

Die geschilderten Symptome entsprechen einer typischen Form derjenigen Erkrankungen, die man unter dem Sammelnamen der traumatischen Neurose zu begreifen pflegt. Nach einer heftigen körperlichen Erschütterung, die mit starker psychischer Alteration verbunden war, entwickelt sich im Laufe von Wochen, vielleicht sogar erst nach Monaten — ich erinnere daran, dass ich den Kranken erst ein halbes Jahr nach dem Unfall zu Gesicht bekam — ein starker melancholischer Depressionszustand mit erheblichem Defect in der intellectuellen Sphäre, Gedächtnissstörungen, Apathie, daneben treten Schmerzen im Kopf und Kreuz, Ohrensausen, eine Herabsetzung der Sensibilität auf der ganzen rechten Körperhälfte, Steigerung der Patellarsehnenreflexe, Herabsetzung resp. Erlöschen der Hautreflexe im Gebiete der anästhetischen Körperhälfte, Einengung des Gesichtsfeldes — kurz ein Heer von Erscheinungen auf, die uns bei Neurosen geläufig sind.

Wie verhält sich diesem Befund gegenüber die Frage nach der Simulation? Kann man Simulation mit Sicherheit bei unserem Kranken nach dem eben geschilderten Bilde ausschliessen? oder richtiger gefragt: ist es objectiv erweisbar, dass wir es mit einem Krankheitszustande zu thun haben, unerachtet der Möglichkeit, dass einzelne Angaben unseres Kranken übertrieben oder simulirt sein könnten? Ich stehe nicht an, diese Frage mit ja! zu beantworten.

Bei der Frage nach der Simulation ist von jeher auf die Bedeutung der objectiven Symptome hingewiesen. Auf dem Wiesbadener Congress vom Jahre 1893, wo Strümpell und Wernicke über diesen Gegenstand ausführlich referirt haben, ist von

Digitized by Google

Strümpell der Werth der sogenannten objectiven Symptome in Zweifel gezogen worden, indem nämlich alle Erscheinungen der traumatischen Neurose, deren psychische Vermittelung heute kaum noch bestritten wird, durch einen Willensact des Untersuchten dargeboten und darum auch vorgetäuscht werden könnten. Es ist nicht zweifelhaft, dass Anästhesien, gesteigerte Sehnenreflexe, gewisse Arten von Sehstörungen simulirt, dass gewisse Arten von Hautreflexen auch willkürlich unterdrückt werden können. Eine Ausnahme aber macht hiervon meiner Meinung nach der Cremasterenreflex, der auf einer dem Einfluss des Willens völlig entzogenen Bewegung beruht, daher auch nicht willkürlich unterdrückt werden kann. Der Cremasterenreflex fehlt bei unserem Kranken aber gerade auf der Seite, auf welcher wir die Anästhesie gefunden haben und damit hätten wir bei unserem Kranken nicht nur dieses Symptom als objectives, sondern gleichzeitig auch die Anästhesie erwiesen, wenn ich so sagen darf, da sie eine völlig zureichende Erklärung für das Fehlen des Cremasterenreflexes abgiebt. Die Einschränkung des Gesichtsfeldes wird nicht überall als objectives Zeichen anerkannt. Wenn wir uns aber vergegenwärtigen, dass bei unserem Kranken der Befund des Gesichtsfeldes, zweimal im Abstande von mehreren Monaten erhoben, ein fast genau übereinstimmender war, so gewinnt dieses Zeichen an objectiver Bedeutung. Indessen muss man sich trotz alledem wohl auf den Strümpell'schen Standpunkt stellen, dass der Werth der sogenannten objectiven Symptome doch immer nur ein bedingter bleibt, und dass das Urtheil über die Realität des Krankheitszustandes in jedem einzelnen Falle in erster Reihe von dem gesammten psychologischen Eindruck, von den besonderen Umständen seiner Erscheinungsweise abhängen wird. Mit Recht sagt Strümpell, wie soll ein einfacher Arbeiter dazu kommen, sich die Kenntniss eines so complicirten Krankheitszustandes wie der traumatischen Neurose zu verschaffen, deren Symptome gar nicht so leicht simulirt werden können?

Im vorliegenden Falle bliebe noch die Analyse des psychischen Zustandes übrig, nachdem wir die Realität der anderen Symptome genügend erhärtet zu haben glauben. —

Aus dem oben gegebenen Bilde ersieht man, dass wir es hier mit keiner der bekannten Psychosen zu thun haben. Weder

Digitized by Google

handelt es sich um eine reine Melancholie noch um acute Demenz, noch auch finden wir die Zeichen der Paralyse. Wir haben nur einen tiefen Depressionszustand mit gelegentlichen Angstanfällen und eine erhebliche Schädigung des Gedächtnisses wie auch der gesammten Intelligenz vor uns. Das dumpfe vor sich Hinbrüten, die Apathie gegen die Umgebung und die leichte Erregbarkeit sind geläufige Zeichen von traumatischer Neurose. Auch eine Schwächung der intellectuellen Functionen ist nicht gerade eine Seltenheit, doch wird von allen Beobachtern übereinstimmend berichtet, dass es in der Hinsicht zu höheren Graden von Defect nicht zu kommen pflegt. Nun ist das Krankheitsbild bei traumatischer Neurose so enorm variabel, dass man manche selten oder nie beobachteten Symptome noch nicht ohne Weiteres als simulirte anschuldigen darf. Vollends wenn man den in letzter Zeit von den namhaftesten Forschern vertretenen Standpunkt über die Theorie der traumatischen Neurose, auf die ich weiterhin noch etwas ausführlicher einzugehen mir erlauben werde, anerkennt, nämlich die Erscheinungen derselben als Hysterie zu deuten, so wird man die Möglichkeit von Uebertreibungen oder gar Simulation, wie sie uns bei dieser Krankheit geläufig sind, zugeben, aber diese Täuschungen nicht als frevelhaften Betrug ansehen, gewiss aber nicht in den Fehler verfallen, weil man hier oder dort eine Uebertreibung, ja ein simulirtes Symptom entdeckt, den Kranken für einen blossen Betrüger auszugeben, und bei ihm die Möglichkeit jedes Krankheitszustandes zu leugnen. Es ist bekannt, wie sehr der Hysterische zu Uebertreibungen neigt, bekannt, dass es ihm so sehr um die Anerkennung seines Leidenszustandes durch den Arzt zu thun ist, dass er mitunter zur Täuschung greift, um die Aufmerksamkeit auf sich zu lenken und von seiner Krankheit zu überzeugen. Die Möglichkeit der Uebertreibung, der Simulation in einzelnen Punkten will ich also nicht von der Hand weisen — aber deshalb habe ich noch nicht das Recht, den Mann als einen blossen Betrüger hinzustellen, den Zustand ausschliesslich als Simulation zu deuten.

Auf zwei Punkte jenes Gutachtens, in Folge dessen er jedes Entschädigungsanspruches für verlustig erklärt wurde, muss ich noch zurückkommen, weil es die einzigen sind, auf die sich der angebliche Beweis der Simulation stützt. Es heisst dort: „Um die

Digitized by Google

Wahrheitsliebe des Kessler zu erforschen, besprechen die Aerzte in seiner Gegenwart unter einander, dass sich folgende absonderliche Krankheitserscheinungen zeigen würden. Wenn man ihm die Arme ausstrecke und auf den Ellenbogen drücke, könne er nicht mehr beugen und wäre die Beugung erst möglich, wenn man ihm wiederum auf die Schulter drücke. Zweitens, wenn man ihn Kniebeugen machen lässt und ihn dann hinten überbeugt, so könne er sich nicht wieder aufrichten, erst wenn er sich selbst auf die Waden fasse, gelinge das.“ — „Beide Symptome simulirt Kessler sofort“, heisst es dann weiter, „und zeigt, dass er die Aerzte grob in diesen beiden Fällen belogen hat.“ — Dieser Schluss darf meiner Ansicht nach noch lange nicht daraus gezogen werden; es giebt wohl noch eine andere, näher liegende Deutung dafür, die weniger compromittirend für unseren Kranken ist. Es ist bekannt, dass man bei hysterischen Zuständen eine oft ins Enorme gesteigerte Suggestibilität findet, dass Charcot und seine Schüler diese erhöhte Suggestibilität sogar als das Wesen der Hysterie bezeichnen. Wir wissen, dass es bei Hysterischen oft gelingt, im wachen Zustande Suggestionen zu erzeugen, die bei Gesunden höchstens in der Hypnose hervorzubringen sind. Warum soll es sich bei unserem Kranken nicht auch um einen solchen Zustand handeln? warum soll er nicht auch der Einredung in so hohem Maasse zugänglich sein, dass man das angeführte Zeichen zwanglos davon herleiten könnte? Derartige Experimente bei Hysterischen sind doch wohl immer bedenklich, besonders aber, wenn man von ihrem Ausfall das Urtheil über die Glaubwürdigkeit des Untersuchten abhängig machen will. Es ist so zu sagen eine Exemplification auf das Sprichwort: Wer einmal lügt, dem glaubt man nicht, und wenn er auch die Wahrheit spricht.

„Die weiteren Unterhaltungen mit Kessler, heisst es in dem Gutachten dann weiter, zeigen folgendes Auffallende: Die Sprache sei stotternd, langsam, er wisse die gewöhnlichsten Dinge nicht, nicht ob er eine Frau habe, wie sie heisse etc., sagt man ihm aber, er solle zum Zwecke des Attestes seine Beschwerden angeben, so thut er es in mehreren zusammenhängenden Sätzen ganz correct.“ Nun, so dumm pflegen Betrüger, die eine schwierige Rolle durchzuführen haben, meistens nicht zu sein, oder

Digitized by Google

wenn sie so dumm sind, dann müssen sie sich auf Schritt und Tritt verrathen, dann müsste es nicht einer so complicirten Versuchsanordnung bedürfen, um sie des Betruges zu überführen. Nein, ich glaube, wir können auch diesen scheinbaren Widerspruch, dass er über seine Krankheit geläufiger und klarer Rechenschaft giebt, als es dem anscheinend halb verblödeten Zustande seines Intellects entspricht, befriedigend lösen. Es gehört zum charakteristischen Gepräge hysterischer Affectionen, ist gerade bei fast allen schwereren Fällen von traumatischer Neurose hervorgehoben worden, dass die Betreffenden sich fortgesetzt mit ihrer Krankheit beschäftigen, dass dieser hypochondrische Zug sie gleichgültig und unempfänglich für alles Andere macht. Es wird also begreiflich scheinen, dass die ihre Krankheit angehenden Vorstellungsreihen eine geringere Schädigung zeigen, sie sind gewissermaassen der Centralpunkt, um den das Gedankenleben der Kranken fortwährend kreist, es wird also die Einübung auf diesem Gebiete ihre Wirkung äussern; die geistige Stumpfheit ist an diesem Punkte durchbrochen, der wortkarge, wortarme Kranke wird hier scheinbar beredt. Hinzufügen möchte ich nur, dass mir dieser wesentliche Unterschied nicht so aufgefallen ist. Mir hat er seine Klagen in nichts weniger als fliessender Rede vorgebracht, ich musste Alles einzeln aus ihm herausholen und bekam auch dann sehr stockende, oft schwer verständliche Antworten. — Es gilt eben auch hier, was Wernicke in seinem Referat auf dem Wiesbadener Congresse sagt: „Wie kommt man denn zur Feststellung eines bestimmten klinischen Bildes? Doch nur indem man mit einer gewissen Absicht oder mindestens nach einer gewissen Richtung hin untersucht.“ Der frühere Gutachter hat eben unter dem Eindruck der Simulation des Kessler gestanden, und diesen allgemeinen Eindruck durch das Detail seiner Beobachtung zu vervollständigen und zu bekräftigen gesucht. — Vielleicht hat unter dieser vorgefassten Meinung auch die Methodik der Untersuchung gelitten, denn es findet sich im Gutachten kein Wort über die Sensibilität, über das Verhalten der Hautreflexe, des Sehvermögens resp. des Gesichtsfeldes. —

Der soeben im Detail mitgetheilte Fall, welcher verschiedene Beurtheiler zu so verschiedener Auffassung geführt

Digitized by Google

hat, wie es gerade bei Fällen von traumatischer Neurose häufig geschieht, regt von selbst die Frage an, worin die Schwierigkeit der Deutung denn eigentlich besteht. Man könnte sie suchen in dem Mangel eines feststehenden, gut charakterisirten Krankheitsbildes von traumatischen Neurosen, in der Vielgestaltigkeit der Symptome dieser Erkrankung, von denen die meisten auch ebenso als Zeichen andersartiger Krankheiten gelten, aber der eigentliche Grund scheint mir wo anders zu liegen. Die uns geläufigen Untersuchungsmethoden, die unter der Führung unserer anatomisch-physiologischen Kenntnisse vom Bau und von den Functionen des Organismus den Körper nach Abweichungen von der Norm absuchen, versagen hier gänzlich. Die Grundlage der Pathologie erweist sich diesem eigensinnig wechselvollen Symptomenbilde gegenüber zur Erklärung als unzureichend, mit unseren Schulbegriffen, welche namentlich auch in der Nervenpathologie auf bestimmte Localisationen und einen systematischen Erklärungsgrund dringen, kommen wir hier nicht aus — und wenn wir zum sicheren Besitz unseres Wissens erst Ergebnisse zählen, in deren Mechanismus wir uns Einsicht verschafft haben, so sind wir hier vom Wissen noch weit entfernt. Nicht an das Verbreitungsgebiet bestimmter Nerven, nicht an den Bereich der von einer Hirnhemisphäre beherrschten Bezirke sind die pathologischen Erscheinungen gebunden, sondern wie von einem dunkeln Hintergrunde heben sich die wechselnden Reihen der Krankheitszeichen scheinbar regellos ab — und dieser dunkle Hintergrund ist die Psyche. Dass die Symptome der traumatischen Neurose psychogen sind, ist eine Erkenntniss, die wir Charcot verdanken. Hierin liegt die Schwierigkeit für das Verständniss dieser Krankheitszustände, aber gleichzeitig liegt darin vielleicht auch der Keim zu ihrer befriedigenden Erklärung. Als psychisch vermittelt oder psychogen bezeichnen wir alle diejenigen pathologischen Erscheinungen, welche von Bewusstseinszuständen abhängig sind, gleichgültig, ob nur ihr erster Eintritt an bestimmte Vorgänge im Bewusstsein geknüpft war, oder ob ihre Dauer, resp. sofern es sich um periodisch wiederkehrende oder nur durch die Untersuchung auslösbare Symptome handelt, ihre regelmässige Wiederkehr die jedesmalige Mitwirkung von Bewusstseinszuständen zur Voraussetzung hat. Charcot und seine Schüler, Gilles

Digitized by Google

de la Tourette, Bidet, Janet, ferner Pitres und Andere haben nun theils durch experimentelle Untersuchungen, theils durch den Hinweis auf Analogien mit bekannten, von Jedermann an sich resp. an Anderen beobachteten Bewusstseinszuständen in das Dunkel dieses Gebietes einiges Licht gebracht. Zur Voraussetzung hat ihre Lehre die Annahme einer hochgradig gesteigerten Suggestibilität, welche als eine der wenigen sicheren Thatsachen der Deutung der Hysterie zu Grunde gelegt werden kann. Suggestibilität, also die Eigenschaft der Menschen, sich von Vorstellungen, gleichgültig durch welchen Anlass oder auf welchem Wege sie ins Bewusstsein treten, beeinflussen zu lassen, ist in gewissem Grade selbstverständlich allen Menschen eigenthümlich und nur das Maass, in welchem sie der Einwirkung von Vorstellungen nachgeben, unterscheidet sie. Bei den Hysterischen ist diese Reaction auf die von der Aussenwelt empfangenen Eindrücke unter Umständen ausserordentlich verstärkt. Nun ist es eine bekannte Thatsache, dass Vorstellungen um so lebhafter und schärfer ins Bewusstsein treten, je ungetheilter das Apperceptionsvermögen sich ihnen zuwendet, d. h., je weniger die Sinnessphären durch gleichzeitige andere Eindrücke eingenommen werden, je weniger die Denkkraft durch Nebenvorstellungen absorbirt ist. Wir könnten uns z. B. die Sache so zu erklären suchen, dass nur ein Durchschnittsmaass von Erregung in jedem Augenblick in der Psyche disponibel ist, und diese wirft sich um so ungeschwächter auf einen Vorstellungskreis, je weniger sie von anderen, gleichfalls erregbaren Sphären abtreten muss. Ein physiologisches Beispiel dafür bietet der Traum. Hier ruhen ganze Gebiete der Sinnes- resp. Vorstellungsthätigkeit, dafür erlangen die auftauchenden Vorstellungen die Klarheit und Schärfe des unmittelbaren sinnlichen Eindruckes. Ebenso gehören die Erfahrungen der Hypnose hierher. Nun leiden alle Hysterischen oder mindestens eine grosse Zahl von ihnen an Absencen, an Hypnoidzuständen, kurz an zeitweisen Beeinträchtigungen des Bewusstseins, vermöge deren das Gebiet der associativen Sphäre vorübergehend eingeengt ist, aber was in diesem Zustande, der „condition seconde“, wie die Franzosen ihn nennen, vom Bewusstsein aufgenommen wird, haftet ungleich fester als Alles, was zur Zeit der unbehinderten Associationsthätigkeit Gegenstand der

Digitized by Google

Apperception wird. Die Franzosen, Janet besonders, haben in Folge dessen von einer Spaltung des Bewusstseins bei Hysterischen gesprochen, von einer „double conscience", so, als ob der Vorstellungsinhalt des Normalzustandes unvereinbar wäre mit dem andersartigen bei solchen Absencen, und demgemäss ein doppeltes Bewusstsein voraussetze; wobei man sich den Zusammenhang wohl so zu denken hat, dass in Folge der Einengung der Bewusstseinssphäre, bei welcher eine Anzahl von Associationen fortfällt, die im wachen Zustande als corrigirende Vorstellungen hinzukommen und den Bewusstseinsinhalt modificiren, der letztere, weil er unvollständig und nicht von allen dem wachen Bewusstsein zur Verfügung stehenden Vorstellungen durchleuchtet ist, verfälscht wird — so wie wir im Traum längst vergangene Zeiten als gegenwärtig erleben, oder weit entfernte Räume neben einander legen; wir sind eben der Möglichkeit der Kritik beraubt, weil ganze Vorstellungsreihen ausser Dienst gestellt sind. — An diese namentlich von der Charcot'schen Schule ausgebaute Lehre von der Hysterie haben nun zwei Wiener Autoren, Breuer und Freud, angeknüpft und über die Genese hysterischer Affectionen interessante Ansichten ausgesprochen, denen man wenigstens für einen Theil der Fälle und vielleicht gerade für die uns hier besonders beschäftigende traumatische Hysterie die Berechtigung nicht versagen kann. Sie lassen sich ungefähr in folgende Sätze zusammenfassen: Jedes hysterische Symptom ist die Folge eines stärkeren psychischen Affects, auf den die erleichternde, seine Spannung ausgleichende Reaction aus irgend einem Grunde unterblieben ist. Er ist nicht „abreagirt" worden. Die überschüssige Erregung wird nun im Körper umgesetzt und tritt in Form irgend einer somatischen Störung in die Erscheinung als hysterisches Symptom. Diesen Vorgang der Umwandlung des psychischen Affects in ein körperliches Phänomen nennen die Autoren: Conversion, der Affect ist convertirt worden. In einzelnen Fällen wissen die Kranken als Ausgangspunkt ihrer Krankheit eine bestimmte Gemüthserschütterung anzugeben, in anderen fällt dieselbe in einen Dämmerzustand, in eine hypnoide Phase, und dann haben die Kranken von diesem Zusammenhange keine Erinnerung. Es ist aber bemerkenswerth, dass es dann in der Regel gelingt, durch die Hypnose diesen Connex im Bewusstsein

Digitized by Google

der Kranken wieder herzustellen: sie geben in der Hypnose stets mit Sicherheit den Anlass an, bei welchem sich das Symptom zum ersten Male gezeigt hat, auch wenn sie im wachen Zustande sich an nichts zu erinnern vermögen. Auf die merkwürdige, an diese Beobachtungen angeschlossene Therapie der beiden Autoren kann ich um so weniger eingehen, als ich mich Manchem von meinem Gegenstande schon mehr als billig entfernt zu haben scheinen werde. — Indessen habe ich mir erlaubt, auf die Anschauungen, welche über die hysterischen Bewusstseinszustände, als Grundlagen für die Symptomatologie der Hysterie, in der Wissenschaft augenblicklich in Geltung sind, etwas näher einzugehen, weil meiner Meinung nach ein Verständniss für so manche Merkwürdigkeiten der hysterischen Pathologie nur auf diesem Wege gewonnen werden kann. Zu diesen Merkwürdigkeiten gehört unter anderem auch die schon so oft und wieder und wieder beobachtete Simulation der Hysterischen. Man weiss, dass die Aerzte vor dem sittlichen Charakter der Hysterischen keine grosse Hochachtung zu haben pflegen, denn Angaben wie die, dass sie lügen und betrügen und falsche Vorspiegelungen machen, gehören zu den am häufigsten wiederholten. Nun ist es jedem unvoreingenommenen Beobachter möglich, objective Unwahrheiten zu constatiren, Widersprüche aufzudecken — ob sie aber, als Handlungen der Hysterischen betrachtet, nicht eine ganz andere Quelle haben als moralische Insufficienz, ob sie überhaupt so benannt zu werden verdienen, das werden wir an der Hand der soeben angeführten Beobachtungen über die hysterischen Bewusstseinszustände uns klar zu machen suchen.

Wir haben gesehen, dass die Hysterischen durch die eigenthümlichen Bewusstseinsanomalien sehr oft in die Lage kommen, traumhaft gefärbte Vorstellungen in sich aufzunehmen, die sich, weil nicht das ganze associative Vermögen über ihrer Zuverlässigkeit wacht, sehr oft als verfälschte, mit den von ihrer Umgebung beobachteten Thatsachen im Widerspruch stehende erweisen. Nun sind solche hysterische Dämmerzustände so innig verwoben mit Augenblicken freien Bewusstseins, dass es weder dem Kranken noch auch dem beobachtenden Arzt möglich ist, sie zu sondern, als dissociirte zu erkennen. So erzählt Gilles de la Tourette von einer Hysterischen, von der er eine ausführliche Anamnese

Digitized by Google

erhob, dass sie am nächsten Tage, als sein Lehrer Charcot sie in der Klinik vorstellen wollte und die Anamnese verlas, fast alle Angaben, die sie Tags zuvor gemacht hatte, bestritt und völlig neue Thatsachen erzählte. „Diese Gedächtnisslücken (lacunes de mémoire)", sagt G. de la Tourette, „sind sehr eigenartig und können unter Umständen leicht dazu verführen, sie Lügner und Simulanten zu schelten". Wir werden also für die Widersprüche der Hysterischen mehr die Abnormitäten ihrer geistigen Zustände als eine falsch bestimmte Willensrichtung verantwortlich machen. „Sie lügen nicht mehr als Andere", sagt Pierre Janet. —

Mit der Simulation ist es ähnlich bewandt, nur dass hier die Dinge noch complicirter liegen. — Erweckt wird der Verdacht beim Arzt meistens durch die Unvereinbarkeit des Krankheitsbildes mit irgend welchen Schulbegriffen der Pathologie; zwischen den objectiven Erscheinungen und den aus den Angaben der Kranken hergeleiteten Zeichen lässt sich keine Brücke schlagen, welche die gangbaren anatomischen oder physiologischen Begriffe zu Grundpfeilern hätte. Dazu kommt, dass die Entlarvungsversuche oft den Beweis der Simulation zu erbringen scheinen, während sie der Hysterie gegenüber ganz unbrauchbar, weil irreführend, sind. Der grösste Theil der Entlarvungsmethoden beruht auf der Ablenkung der Aufmerksamkeit des Untersuchten vom Gegenstand der Untersuchung, sie sind aus der Erwägung hervorgegangen, dass der Simulant seine volle Aufmerksamkeit nöthig hat, um seine „Rolle" durchzuführen. Gelingt es, die Integrität physiologischer Functionen zu demonstriren, welche bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit zu fehlen oder krankhaft verändert zu sein scheinen, so ist die Entlarvung geglückt. Nun haben die hysterischen Veränderungen aber gerade das Eigenthümliche, dass sie auf einer zeitweisen oder dauernden Dissociation gewisser centripetal oder centrifugal psychisch wahrnehmbaren Reize mit dem Ichbewusstsein beruhen. Wir finden also bei der Hysterie gerade denjenigen Zustand realisirt, den wir bei den Entlarvungsmethoden durch eine künstliche Versuchsanordnung erzeugen wollen. Kein Wunder also, wenn bei den Hysterischen die Proben positiv auszufallen scheinen — nur dass man damit nicht die Simulation, sondern den hysterischen Zu-

Digitized by Google

stand erwiesen hat. Es ist schwer, sich von einem solchen Zustande eine Vorstellung zu machen, aber nach den Janet'schen Darlegungen ist uns das Verständniss dafür näher gebracht. So erzählt Janet z. B. von einem hysterischen Knaben, welcher eine Gesichtsfeldeinschränkung bis auf 30° hatte. Bei einer Feuersbrunst hatte der Knabe einmal einen schweren hysterischen Anfall gehabt und dieser Anfall wiederholte sich stets, wenn der Knabe unvermuthet einen Feuerschein zu Gesicht bekam. Er stürzte dann mit dem Aufschrei „Feuer" zu Boden. Schob Janet nun während der Perimeteruntersuchung, die, wie gesagt, eine Einschränkung auf 30° ergab, ein brennendes Streichholz in das Gesichtsfeld des Knaben auch nur bis auf 80° vor, so stürzte der Knabe mit dem Aufschrei „Feuer" zu Boden und bekam seinen hysterischen Anfall. Ein noch merkwürdigeres Beispiel, das den eigenthümlichen psychischen Zustand der Hysterischen vorzüglich illustrirt, führt derselbe Autor an. Er galvanisirte bei einer Hysterischen mit Hemianästhesie das anästhetische Bein. Schliessung und Oeffnung des Stromes wurde durch Auf- und Absetzen der Elektrode bewirkt. Regelmässig contrahirten sich bei Berührung des Beines mit der Elektrode gewisse Muskeln. Wie erstaunt war er aber, als er nach kurzer Zeit bemerkte, dass die Drähte aus den Klemmschrauben gefallen, der Contact also unterbrochen war. Er setzte die scheinbare Galvanisation fort, ohne die Kranke etwas merken zu lassen, und regelmässig bei jeder Berührung der anästhetischen Haut erfolgte eine Contraction der betreffenden Muskeln. Wie viele Aerzte giebt es wohl, die, wenn sie solch einen Kranken zu begutachten hätten, ihn nicht für einen Simulanten erklären würden! — Die physiologische Functionsfähigkeit der betroffenen Sphäre ist bei den Hysterischen eben latent und es gelingt erst durch eine gewisse Versuchsanordnung, sie manifest zu machen. Kein Mensch wird glauben, dass eine amaurotische Hysterica blind sei. Wie Janet von den Hysterisch-Anästhetischen sagt, sie fühlen, aber sie wissen es nicht, so kann man auch von ihr sagen, sie sieht, aber sie weiss es nicht. Da, wo ihr scheinbar amaurotisches Auge ihr Bilder ohne ihr Wissen zuführt, wie beim Prismenversuch, da wird die physiologische Functionsfähigkeit des Auges manifest, aber es fehlt ihr eben am Bewusstsein dieser Function. Möbius sagt

Digitized by Google

an einer Stelle: es ist von vornherein ersichtlich, dass die hysterischen Symptome, so weit sie überhaupt simulirbar sind, simulirten gleichen müssen, dass alle die Methoden, die zur Entlarvung von Simulanten ersonnen sind, der Hysterie gegenüber unbrauchbar sind und unzählbare Ungerechtigkeiten bewirkt haben. Charakteristisch dafür, wie oft das Wesen der hysterischen Symptome verkannt wird, ist es, dass selbst ein Mann wie Wernicke ausspricht, es wäre ihm unverständlich, wenn Charcot sage, wie eine amaurotische Hysterica beim binocularen Sehact ihr amaurotisches Auge, wie durch Vexirversuche erwiesen wird, verwerthen könne, so dass die Amaurose nur bestehe bei geschlossenem gesundem Auge.

Kehren wir zum Schluss noch einen Augenblick zu unserem Fall zurück. Auch bei ihm haben beide genannte Momente zusammengewirkt, den Kranken als Simulanten erscheinen zu lassen, erstens die abnorme, allen Erfahrungen der Psychiatrie widersprechende Form der geistigen Störung, zweitens der scheinbar geglückte Versuch, ihn durch eine Vexiraufgabe zu entlarven. — Die geistige Störung, die Functionsunfähigkeit gewisser Gedächtnissvorstellungen ist aber nichts anderes als eine psychische Lähmung, ein Ausfallssymptom, dem wir im körperlichen Gebiete oft genug begegnen; die hysterischen Mono- und Hemiplegien, die Anästhesie und Amaurose sind ja alles psychische Lähmungen; in unserem Falle betrifft die Lähmung eben einen Theil der intellectuellen Sphäre, der Schwachsinn ist als Functionsausfall bestimmter Vorstellungsgebiete zu betrachten mit eigenthümlicher Localisation — aber nicht merkwürdiger als etwa die manchettförmige sensible Lähmung am Arm oder Bein der Hysterischen, die sich auch nach keinem Nervenbezirke richtet. Die Deutung der scheinbar geglückten Ueberführungsversuche als Beweis der Simulation beruht nur auf Unterschätzung der Suggestibilität des hysterischen Zustandes durch die früheren Gutachter. Möglich, dass das kritische Verhältniss, das sich in der Heilanstalt allmählich zwischen dem Kranken und seinen Aerzten mag ausgebildet haben, ihn zu einer besonders scharfen Betonung seiner Krankheitssymptome führte, wie wir das auch bei anderen Hysterischen ja oft erleben, möglich, dass sein Intellect in Wahrheit nicht so tief geschädigt war, als er den Anschein zu erwecken für gut

Digitized by Google

fand. Denken wir uns einmal in seine Lage: Im Zustande schweren Krankheitsgefühls und in der qualvollen Furcht vor der Vernichtung seiner Existenz durch Erwerbsunfähigkeit, begegnet er fortgesetzt misstrauischen, zweifelnden Blicken der Aerzte, die in ihm nur immer einen Betrüger zu sehen glauben. Wer will es ihm verargen, wenn er seine Krankheit dem Auge Derer, von deren Ausspruch nicht weniger als seine und seiner zahlreichen Familie sociale Zukunft abhängt, so recht demonstriren möchte: das ist nicht mehr als menschlich. Ihn aber deshalb zum Betrüger zu stempeln und sich allen anderen Anzeichen seiner Krankheit zu verschliessen, das geht doch wahrlich nicht an!

Betrachten wir zum Schluss einmal die Frage, ob die häufigen Fehldiagnosen, vermöge deren Unfallneurosen so oft verkannt werden, nicht eine tiefere, allgemeiner begründbare Ursache haben dürften. Und in der That, abgesehen von der unzureichenden körperlichen Untersuchung, deren sich manche Aerzte schuldig machen mögen, haben sie wohl auch in der Verständnisslosigkeit ihre Quelle, mit welcher die den begüterten Classen entstammenden Aerzte der Psyche des besitzlosen Arbeiters gegenüberstehen, dessen Gesundheit sein einziges Capital ist. So durchaus verschiedene Lebensumstände bedingen auch ein völlig verschiedenes psychisches Relief, und es gehört ausser dem guten Willen auch Talent dazu, sich in fremden, der eigenen Natur so fernstehenden Persönlichkeiten zurecht zu finden. Wie wir heutzutage so oft die schwersten Missurtheile gegenüber den arbeitenden Classen in der Justiz erleben, bloss weil sie nicht von Ihresgleichen gerichtet werden, so sind die fortdauernden unberechtigten Beargwöhnungen der Arbeiter in Beziehung auf Simulation durch die Aerzte eine Folge derselben, für die Arbeiter so unheilvollen Constellation. Ich bin sicher, nicht der Erste zu sein, dem dieser Gedanke gekommen — Möbius hat etwas Aehnliches schon einmal angedeutet — vielleicht wird es damit erst einmal besser werden, wenn auch der ärztliche Stand nicht mehr ausschliesslich sich aus den besitzenden Classen recrutirt, wenn wir Aerzte haben werden, die aus dem Arbeiterstande hervorgegangen sind.

Digitized by Google

AUS DER MEDICINISCHEN KLINIK ZU KÖNIGSBERG IN PR.
(DIRECTOR: PROFESSOR DR. LICHTHEIM.)

ZUR KENNTNISS

DER

PRIMÄREN SARKOME DES DARMES.

VON

DR. JULIUS FROHMANN,
OBERARZT.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die erste zusammenfassende Arbeit über Sarkome des Darmes verdanken wir Baltzer[2]). Bis zu seiner Publication aus dem Jahre 1892 waren wohl vereinzelte Fälle als Raritäten mitgetheilt worden, aber niemand hatte den Versuch gemacht, diese seltene Geschwulstform des Darmes symptomatologisch von der so häufigen Krebserkrankung zu sondern und dadurch der klinischen Diagnose zugänglich zu machen. Baltzer (und Madelung[23]) unternahm es, diese Lücke auszufüllen. Gestützt auf eigene Beobachtungen und auf eine sorgfältig aus der Literatur gesammelte Casuistik versuchte er, die Grundlagen zu einer Klinik der Darmsarkome zu legen. Die von ihm geschaffene Symptomatologie galt lange Zeit als maassgebend. So z. B. basirt auf ihr noch völlig die Darstellung, die Nothnagel[26]) in seinem 1898 erschienenen Lehrbuch giebt. Erst in den letzten Jahren sind kritische Bedenken gegen die allgemeine Gültigkeit des von Baltzer aufgestellten Krankheitsbildes laut geworden, speciell durch Siegel[30]). In der neuesten Bearbeitung der Darmgeschwülste durch v. Mikulicz und Kausch[20]) ist diesen Bedenken bereits Rechnung getragen.

Bei der noch immer spärlichen Casuistik dürfte daher die ausführliche Mittheilung des nachstehenden Falles als berechtigt gelten.

Am 16. November 1896 wurde der sechsjährige Kaufmannssohn Abraham R. aus Dünaburg, Russland, in die Klinik aufgenommen.

Anamnese:

Die Eltern und fünf Geschwister sind gesund. Eine Schwester ist lungenleidend. Acht Tage nach seiner Geburt wurde die rituelle Circumcision bei ihm vorgenommen. Nach den Angaben der Mutter wurde

Digitized by Google

die Wunde nicht ausgesogen. Trotzdem trat eine Entzündung der Wunde auf, welche erst nach dreimonatiger Behandlung ausheilte. Im Alter von 1¼ Jahren Keuchhusten, vor einem halben Jahre Masern ohne Nachkrankheiten.

Seit 4 Wochen klagt Patient über Appetitlosigkeit, Mattigkeit. Seit 14 Tagen ist eine rasch zunehmende Schwellung des Leibes aufgetreten, verbunden mit geringen Schmerzen im ganzen Abdomen. Ferner hat Patient häufig und zwar meist nach dem Essen Uebelkeit und Erbrechen. Das Erbrochene enthielt nie Blut. Der Stuhlgang ist stets regelmässig gewesen. Seit Beginn der Erkrankung ist Patient erheblich abgemagert und blass geworden. Fieber hat nicht bestanden.

Status.

R. ist ein gut entwickelter Knabe, hochgradig abgemagert. Hautfarbe: recht blass. Keine Oedeme. Tp. 35,9° C. Puls recht klein, 116. Submaxillar-, Axillar- und Inguinaldrüsen sind etwas vergrössert, auf Druck nicht schmerzhaft. Pupillen gleich weit, normal reagirend. Zunge trocken, mit dickem, grauem Belage. Rachenorgane normal. Lungen und Herz zeigen bei Percussion und Auscultation normale Verhältnisse. Abdomen: stark aufgetrieben mit verstrichenem Nabel, fühlt sich gleichmässig luftkissenartig an. Irgend welche Resistenzen sind nicht palpabel. Auf Druck ist der Leib kaum empfindlich. Fluctuation ist nicht mit Sicherheit nachweisbar. Die Percussion ergiebt eine intensive Dämpfung der ganzen unteren Hälfte bis fast zum Nabel herauf. Nur in den lateralsten Theilen des Hypogastriums findet sich je ein kleiner streifenförmiger Bezirk mit tympanitischem Schall. Die obere Hälfte des Abdomens schallt laut tympanitisch. Bei Seitenlage tritt auf der entgegengesetzten Seite tympanitischer Schall an Stelle der Dämpfung auf. Leber und Milz sind nicht fühlbar, percutorisch nicht vergrössert. Urin: klar, hellgelb, spec. Gewicht 1030; kein Eiweiss, etwas Dextrose, Indican etwas vermehrt. Stuhl von normalem Aussehen und normaler Consistenz. Krankheitsverlauf, 17. November: Tp. 35,8° C., Puls 112. Patient hat in 24 Stunden bei gemischter Kost 3,5 g Dextrose (polarimetrisch bestimmt) ausgeschieden. 18. November: Tp. 37,3° C., Puls 104. Patient hat einmal erbrochen. Keine Leibschmerzen. Stuhlgang erfolgt täglich ein- bis zweimal. Stühle von normaler Beschaffenheit. Zuckerausscheidung in 24 Stunden: 4,5 g. Umfang des Leibes 60 cm. 19. November: Tp. 37,3° C. Puls 100. Zuckerausscheidung in 24 Stunden: 3,6 g. 20. November: Tp. 37° C. Puls 96. Hier und da Erbrechen von gelblichem Speisebrei. Es ist Oedem des Scrotum aufgetreten. Heute fühlt man im Abdomen unterhalb des Nabels eine deutliche, verhältnissmässig oberflächliche, aber unter den Bauchdecken gelegene Resistenz, die sich aber nicht scharf abgrenzen lässt. Abdomen nicht druckempfindlich. Patient hat regelmässigen normalen Stuhlgang. Zuckerausscheidung in 24 Stunden 1,3 g. 21. November: Tp. 36,8° C., Puls 92. Zuckerausscheidung 2,1 g. 22. November: Tp. 36,7° C., Puls 92. Patient kommt rasch von Kräften. Es ist seit gestern geringes Oedem beider Beine aufgetreten. Leibesumfang

Digitized by Google

62 cm. Zuckerausscheidung in 24 Stunden 1,5 g. 23. November: Tp. 37,3° C. Puls 92. Täglich ein normal geformter fester Stuhl. Im Harn nur Spuren Zucker, quantitativ nicht bestimmbar. 24. November: Tp. 36,8° C. Puls 96. Im Harn Spuren Zucker, quantitativ nicht zu bestimmen. 25. November: Tp. 37,8° C. Puls 100. Seit heute häufiges Erbrechen von Speisebrei und von galliger Flüssigkeit. Am Abdomen hat man in den unteren Abschnitten ziemlich deutliches Fluctuationsgefühl. Die Resistenz unterhalb des Nabels noch immer fühlbar, aber nicht abzugrenzen. Keine Leibschmerzen. Zwei Stuhlentleerungen von fester Consistenz ohne Tuberkelbacillen. Im Harn nur Spuren Zucker, quantitativ nicht zu bestimmen. 26. November: Tp. 37° C. Puls 112. Das Oedem des Scrotum und der Beine hat erheblich zugenommen. Die Percussionsverhältnisse am Abdomen sind fast dieselben wie bei der Aufnahme. Der Leib ist ziemlich stark gespannt. Man fühlt etwas Fluctuation. Keine Druckempfindlichkeit des Abdomens. Die Resistenz unterhalb des Nabels heute weniger deutlich palpabel. Im Harn nur Spuren Zucker. Punction in der Mitte zwischen Nabel und Symphyse. Es entleert sich circa ein halber Liter sehr trüber, gelblicher, saurer Flüssigkeit. Sie hat das Aussehen von Speisebrei, riecht nicht fäculent. Mikroskopisch enthält sie viel Stärkekörner, Fetttropfen, Muskelfasern mit guter Querstreifung, Hefe und massenhaft Darmbacterien. 27. November: Tp. 37,3° C. Puls 112. Patient hat keine Leibschmerzen. Das Abdomen ist auf Druck gar nicht schmerzhaft. Das Allgemeinbefinden hat sich seit gestern nicht verschlechtert. 28. November: Tp. 37,6° C. Puls 116. Zucker nur in Spuren. 29. November: Tp. 37,3° C. Puls 116. Das Oedem an Scrotum und Beinen stärker; beginnendes Oedem des Penis, der Bauchdecken und Augenlider. Zunehmende Blässe. Der Befund am Abdomen unverändert. Man fühlt noch immer Fluctuation in den abhängigen Partien; die untere Hälfte des Abdomens schallt gedämpft. Die Resistenz ist in wechselnder Deutlichkeit unterhalb des Nabels palpabel. Keine Schmerzen. Nachdem Patient drei Tage lang keinen Stuhl gehabt hat, ist heute eine normale Stuhlentleerung erfolgt. Die ausgeschiedene Zuckermenge lässt sich heute wieder quantitativ bestimmen, sie beträgt 0,7 g. 30. November: Tp. 37,2° C. Puls 116. Der Hydrops nimmt rasch zu. In den letzten Tagen ist ein weiterer Rückgang der Kräfte zu constatiren. Keine Klagen über Schmerzen. Abdomen nicht druckempfindlich. Heute drei breiige Stühle.

Die Diagnose war vor der Punction auf Peritonitis tuberculosa gestellt worden. Für diese Annahme sprach vor Allem der Nachweis einer Flüssigkeitsansammlung im Peritoneum, die ja in der Mehrzahl der Fälle beim Fehlen eines anderen ätiologischen Momentes auf einer tuberculösen Entzündung des Bauchfelles beruht. Für diese Diagnose konnten ausserdem geltend gemacht werden: 1. Die Möglichkeit einer familiären tuberculösen Belastung, da eine Schwester lungenleidend war; 2. das Voraufgehen gerade derjenigen Kinderkrankheiten, die das Ein-

Digitized by Google

dringen der Tuberkelbacillen in den menschlichen Körper erfahrungsgemäss besonders begünstigen, nämlich Keuchhusten und Masern; 3. das einige Male constatirte Auftreten subfebriler Temperaturen. Die unterhalb des Nabels fühlbare Resistenz wurde auf eine bei dieser Affection so häufig auftretende tuberculös-entzündliche Verdickung des Netzes bezogen. Auffallend und ungewöhnlich blieb jedoch der sehr rasch progrediente Verlauf, den die Krankheit genommen hatte. In dem kurzen Zeitraume von vier Wochen war Patient bereits in einen äusserst elenden Zustand gerathen, und während des Aufenthaltes in der Klinik hatte sich sein Befinden noch weiter verschlechtert. Die tuberculöse Peritonitis verläuft gewöhnlich viel langsamer, schleichend und führt meist erst nach längerem Bestehen zu einem so schweren körperlichen Verfall. Es wurde daher auch an die Möglichkeit einer malignen Erkrankung des Bauchfelles gedacht, dieser Gedanke aber bei der ausserordentlichen Seltenheit einer derartigen Affection im Kindesalter und bei dem fehlenden Nachweise einer primären Geschwulstbildung in einem anderen Organ bald wieder fallen gelassen. Die geringe Glycosurie bei dem Patienten war unserer Ansicht nach als ein zufälliger und von der Hauptkrankheit unabhängiger Nebenbefund aufzufassen. Die im Verlaufe der Erkrankung aufgetretenen Oedeme der Unterextremitäten erklärten wir uns als Folgeerscheinung einer durch die Flüssigkeitsansammlung bedingten Compression der Vena cava inferior, während wir das Oedem des Gesichtes mit dem allgemeinen Kräfteverfall in Zusammenhang brachten. Die erste Ueberraschung erlebten wir bei der Punction. Während wir das Vorhandensein eines serösen oder serös fibrinösen Exsudates erwartet hatten, floss zweifelloser Darminhalt ab. Zwei Erklärungsmöglichkeiten kamen in Betracht. Entweder hatten wir mit dem Stilet eine Darmschlinge direct angestochen. Bei der Annahme einer tuberculösen Peritonitis war ein derartiges Vorkommniss durchaus verständlich, da die Darmschlingen in Folge der Verwachsungen nicht ordentlich ausweichen können. Oder wir waren in eine grosse, mit Darminhalt angefüllte intraperitoneale, aber abgeschlossene Höhle hineingelangt. Bei der Punction hatten wir das Gefühl, als ob der Troicar sich in einer grossen Höhle frei beweglich befände, und wir entschieden uns daher für die zweite

Digitized by Google

Annahme. Die Diagnose wurde in Folge dessen dahin modificirt, dass wir nunmehr eine primäre tuberculöse Erkrankung des Darmes annahmen, welche durch Perforation eines Geschwüres zur Entstehung eines Kothabscesses Veranlassung gegeben hatte. Wir verhehlten uns aber nicht, dass diese Diagnose durchaus nicht sicher fundirt war, da bei dem Patienten Diarrhöen völlig fehlten und der Nachweis von Tuberkelbacillen in den Stühlen nicht gelang. War aber unsere Annahme richtig, so konnte das Leben des Knaben nur erhalten, resp. verlängert werden, wenn die supponirte Kothfistel geschlossen wurde. In Folge dessen überwiesen wir den Patienten am 1. December der chirurgischen Klinik zur Operation.

2. December: Laparotomie (Professor v. Eiselsberg)*). Nach Eröffnung des Bauches gelangt man in eine grosse, fast die ganze untere Hälfte des Abdomens einnehmende abgeschlossene Höhle, die mit flüssigem Koth und Fruchtkernen aller Art erfüllt ist. Ihre Auskleidung besteht aus einer granulirenden, weissgrauen, dicken Membran. Hinten oben findet sich in der Höhle eine Fistelöffnung, durch welche eine freie Communication mit einer anliegenden Dünndarmschlinge geschaffen ist, und aus welcher viel Koth quillt. Der Dünndarmabschnitt, welchem die Fistel angehört, ist in einer Längsausdehnung von einigen Centimetern erheblich verdickt und brüchig. Es wird darauf dieses Darmstück in einer Länge von 5 cm resecirt, wobei eine Eröffnung der freien Peritonealhöhle stattfindet. Das zu der resecirten Darmpartie gehörige Mesenterium ist geschrumpft und enthält zahlreiche etwas geschwellte Drüsen. Darauf werden die durchschnittenen Darmenden durch circuläre Naht vereinigt. Nach sorgfältiger Reinigung der grossen Höhle folgt der Schluss der Bauchwunde.

Während der Operation collabirte Patient Tp. 35° C. Puls 128. Von dem Collaps erholte er sich nicht mehr und starb am 4. December.

Die von Herrn Professor Nauwerck am 4. December ausgeführte Autopsie ergab folgendes Resultat:

Graciler Körperbau. Sehr blasse Hautdecken. Abgemagerter Körper. Mässige Oedeme der Unterschenkel. Abdomen aufgetrieben. Untere Thoraxapertur weit. Laparotomiewunde oberhalb des Nabels beginnend, bis nahe zur Symphyse reichend, annähernd median verlaufend, im unteren Wundwinkel durch einen Gazebausch drainirt, im Uebrigen vernäht. Nach Lösung der Nähte entleert sich aus der Bauchhöhle etwas trübe, bräun-

*) Die ausführliche technische Beschreibung der Operation ist publicirt bei v. Eiselsberg: Zur Casuistik der Resectionen und Enteroanastomosen am Magen und Darmcanale Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 54, S. 642 ff.

Digitized by Google

lichrothe Flüssigkeit. Die Bauchdecken sind in der Gegend der Laparotomiewunde durch fibrinöse Auflagerungen mit den darunter liegenden Därmen verklebt. Bei genauer Betrachtung zeigt sich, dass das grosse Netz von dem im unteren Theile des Epigastriums quer verlaufenden, etwas meteoristisch geblähten Colon transversum aus nach abwärts zieht und zwar bis nahe an die Symphyse. Es ist durchweg theils locker, theils etwas fester mit der Bauchwand verbunden, von derber Consistenz, dabei bis zu 12 mm verdickt. Auf dem Durchschnitte hat das Netz eine gleichmässig glatte, weisslich graue Schnittfläche. Die Laparotomiewunde durchsetzt diese Geschwulstplatte des grossen Netzes. Schlägt man es zurück, so zeigt sich, dass die hinter demselben gelegenen Darmschlingen durch Fibrinauflagerung unter einander verklebt sind. Dagegen sind Magen, ein Theil des Colon transversum und die angrenzenden Dünndarmschlingen frei beweglich. Nach Entfernung des vorher erwähnten Gazebausches gelangt man in eine grosse, intraperitoneale Höhle welche begrenzt wird durch dicke Geschwulstplatten, die anscheinend dem Peritoneum angehören und continuirlich in die Platte des grossen Netzes übergehen. Rechts liegt in der Höhle ein freier Obstkern. Die Geschwulstplatten sind 1 bis $1^1/_2$ cm dick und finden sich an der Rückseite des Abdomens von der Radix mesenterii abwärts bis über die Blase herüber, so dass der Douglas von ihnen überbrückt wird. Auch die Vorderwand und die Seitentheile des Peritoneum erscheinen in gleicher Weise mit Geschwulstplatten bekleidet. Die Mesenterialdrüsen sind bohnengross, nicht auffallend hart, auf dem Durchschnitte feucht und grauweiss gelblich. Der Bauchraum aufwärts vom Colon transversum ist frei von Geschwulstentartung. In der Gegend der rechten Linea anonyma findet sich ein erbsengrosser Defect in der Geschwulstplatte, aus dem sich etwas trübe grauröthliche Flüssigkeit, untermischt mit zahlreichen Feigenkernen, entleert. Die weitere Untersuchung ergiebt, dass man durch diesen Defect in eine zweite intraperitoneal gelegene Höhle gelangt, deren Wände mit einer ziemlich dicken Fibrinschicht ausgekleidet sind. Begrenzt wird die Höhle von der Unterfläche des rechten Leberlappens,

Digitized by Google

von einem Theile des Peritonealüberzuges der rechten Niere, von der Aussenseite des Colon ascendens bezw. Coecum und von der Netzplatte. Eine Communication zwischen Höhle und Darmlumen besteht nirgends. Der Proc. vermiformis ist erhalten und der Länge nach mit dem Ende des Ileum verklebt. Bei der vollständigen Loslösung der grossen Netzplatte zeigt sich, dass dieselbe nicht nur die ganze Vorderwand des Bauches, sondern auch die Seitentheile überzieht, sich ferner an der Symphyse nach hinten umschlägt, die Blase überzieht, den Douglas überbrückt und sich noch eine ganze Strecke weit auf die Lendenwirbel fortsetzt. Alles, was vorher als neoplastisch verdicktes Peritoneum imponirt hatte, ist ausschliesslich grosses Netz, das mit den genannten Peritonealabschnitten löslich verklebt ist. Das gesammte Peritoneum parietale, viscerale, mesenteriale erweist sich danach als frei von jeglicher Geschwulstbildung. Das Cavum Douglasii ist unterhalb der Netzplatte erhalten. Auf der linken Seite liegt eine Anzahl von Dünndarmschlingen hinter dem grossen Netze, welches hier also mit der Bauchrückwand nicht verbunden ist. Der Gazebausch hat demgemäss in einer Höhle gelegen, deren Wand gebildet ist vorn, abwärts, hinten und seitlich durch die Geschwulstplatte des grossen Netzes. Abgeschlossen wird die Höhle nach aufwärts durch die löslich unter einander verklebten Dünndarmschlingen, welche im Uebrigen Zeichen einer eitrigen Peritonitis nicht darbieten. Diese Haupthöhle communicirt durch einen Defect in der Netzplatte mit der vorher beschriebenen zweiten kleineren Höhle.

Nachdem die verklebten Därme von einander gelöst sind, stösst man 10 cm unter dem Ende des Duodenums auf eine circulär vernähte Stelle des Jejunum, welche ebenfalls mit der Umgebung fibrinös verklebt ist. Die Nähte schliessen, von aussen und innen betrachtet, fest die Darmenden zusammen. Die Schleimhaut zeigt an der Nahtstelle keine Besonderheiten. In unmittelbarer Nachbarschaft der Darmnaht findet sich eine über wallnussgrosse, diffus sarkomatös degenerirte Lymphdrüse. Milz nicht geschwellt, mit blassbrauner Pulpa

Digitized by Google

und guter Zeichnung. Nebennieren und Nieren anämisch, sonst ohne Besonderheiten. Ureteren von der Linea innominata abwärts etwas erweitert. Beckenorgane normal. Schleimhaut des Oesophagus, des Magendarmcanales blass, ohne sonstige Anomalien. Inhalt in der unteren Hälfte des Jejunums stellenweise schwärzlich flockig; im Coecum und Colon breiiger Koth. Leber, Pankreas anämisch. Gallenblase frei, ebenso die grossen Bauchgefässe. Lungen und Pleuren frei. Herz schlaff, beiderseits etwas dilatirt, ohne weitere Veränderungen. Bronchialschleimhaut sehr blass. Bronchialdrüsen unverändert.

Anatomische Diagnose: Laparotomiewunde. Circuläre Darmnaht am Jejunum. Sarkomatöse, grosse, auf die Rückseite der Bauchhöhle sich zurückschlagende Netzschürze. Adhäsive Peritonitis. Intraperitoneale Höhle mit Fremdkörpern. Sarkomatöse Mesenterialdrüsen. Anämie. Herzdilation.

Das resecirte Darmstück hat eine Länge von 5 cm. In einer Längsausdehnung von ca. 4 cm erscheint die Wand desselben durchweg erheblich verdickt; der Dickendurchmesser beträgt über $^1/_2$ cm. Das Lumen ist überall normal weit. Etwa in der Mitte des Darmstückes findet sich eine Perforationsstelle, durch welche die Sonde bis in das Lumen eindringt. Beim Aufschneiden des Darmes erkennt man, dass die Verdickung bedingt wird durch eine grauweissliche Tumormasse, welche fast die ganze Darmwand durchsetzt. Vollständig infiltrirt sind die beiden Muskelschichten und die Submucosa. Die Serosa scheint im Grossen und Ganzen frei von Neubildung. Nur in der unmittelbaren Umgebung der Perforation sieht auch sie etwas verdickt aus. Die Schleimhaut ist zum grossen Theile erhalten. Nur etwa der Mitte der Neubildung entsprechend zeigt sich ein grösserer Defect in derselben, und hier befindet sich auch die innere Oeffnung der Fistel. Die Neubildung setzt sich ziemlich scharf gegen das gesunde Darmgewebe ab.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass der Tumor aus einem netzförmigen Bindegewebsstroma besteht, in dessen Maschen dicht gedrängt kleine,

Digitized by Google

lymphoide Rundzellen mit relativ grossen Kernen eingelagert sind. Die Submucosa ist durch diese Geschwulstgewebe vollständig substituirt; von dort aus sind die Zellen in die Muscularis eingedrungen und haben dieselbe bereits recht erheblich infiltrirt. Die Serosa ist von der Geschwulstbildung nur in geringem Grade ergriffen worden und zwar in unmittelbarer Nähe der Fistelöffnung. Etwas weiter von derselben entfernt zeigt die Serosa eine normale Beschaffenheit. In die Mucosa ist die Neubildung gleichfalls nur in geringer Ausdehnung eingedrungen, am stärksten um die innere Fistelöffnung herum. Die Wand der Fistel wird durch zum Theil nekrotisches, alle Schichten der Darmwand durchsetzendes Geschwulstgewebe gebildet. Die Netzknoten bestehen aus Tumorgewebe, welches denselben histologischen Bau wie die Darmneubildung zeigt. Dasselbe gilt von der entarteten Mesenterialdrüse.

Nach diesem Befunde handelt es sich um ein wahrscheinlich von der Submucosa ausgehendes primäres lymphadenoides Sarkom des Darmes mit Perforation und Metastasenbildung im Netz und den Mesenterialdrüsen.

Das Ergebniss der Obduction klärt den eigenartigen klinischen Verlauf in befriedigender Weise auf. Die Darmperforation mit der secundären Bildung einer intraperitonealen Kothhöhle war richtig diagnosticirt worden. Hervorgerufen war die Perforation aber nicht, wie angenommen, durch eine tuberculöse Erkrankung, sondern durch eine maligne Geschwulstbildung, ein Lymphosarkom des Darmes. Der rapide Kräfteverfall und das rasche Fortschreiten der Krankheit werden hierdurch ohne Weiteres verständlich.

Wäre es in unserem Falle möglich gewesen, eine richtige Diagnose intra vitam zu stellen? Die Beantwortung dieser Frage wird sich aus einer Uebersicht über die einschlägige Literatur ergeben.

Baltzer[2]) und Madelung[18]) geben folgende Schilderung: Die Sarkome des Dünndarmes gehören meist zur Gattung der kleinzelligen Rundzellensarkome, seltener handelt es sich um Spindelzellensarkome. Sie entstehen gewöhnlich in der Submucosa und breiten sich vorwiegend in dieser aus. Frühzeitig

Digitized by Google

wird die Darmmuskulatur ergriffen, selten die Serosa. Charakteristisch ist die frühzeitige Lähmung der Muskulatur. Das erkrankte Darmstück wird aneurysmatisch erweitert. Es kommt zur Bildung sehr grosser Geschwülste. „Zur Verengerung des Darmlumen führen die Sarkome, auch wenn es bis zum vollständigen Aufgehen der Schleimhaut in die Geschwulstmasse kommt, nicht.“ Frühzeitig treten Metastasen in den Mesenterialdrüsen, in Netz, Leber und Niere auf. Hauptsächlich wird das männliche Geschlecht befallen und zwar besonders im Alter zwischen 30 und 40 Jahren. Jedoch bleiben auch Kinder nicht verschont. Der jüngste Patient war vier Jahre alt. Längere Zeit hindurch besteht ein auffallender Contrast zwischen den geringen localen Beschwerden und der Schnelligkeit der allgemeinen Gesundheitsschädigung. Falls nicht Complicationen hinzutreten, kommt es nicht zu den Symptomen der Darmverengung. Dauernde Stuhlverhaltung fehlt. Dagegen besteht öfters unregelmässige Stuhlentleerung, ein Wechsel zwischen Obstipation und Durchfällen. Die Geschwülste sind gut abgrenzbar und bewahren relativ lange ihre Beweglichkeit. Sie fühlen sich hart an und haben entweder eine glatte oder eine unebene Oberfläche. Ab und zu kommt es zur Bildung grosser intraperitonealer Kothabscesse nach Durchbruch der Serosa. Die Dauer der Krankheit beträgt durchschnittlich dreiviertel Jahre, mitunter mehr, mitunter aber auch nur einige Wochen. Der Tod erfolgt an Marasmus.

Siegel[30]) wendet sich in seiner Arbeit besonders gegen die Angaben Baltzer's über das Fehlen von Erscheinungen der Darmstenose. Nach ihm sind solche Symptome in mehr als der Hälfte der Fälle nachweisbar. Er kommt zu dem Resultat, dass es Symptome, welche geradezu typisch für Dünndarmsarkome sind, überhaupt nicht giebt.

Ich selbst habe in der mir zugänglichen Literatur 41 Fälle (einschliesslich des von mir publicirten Falles) von Darmsarkomen gefunden, wobei ich aber den ganzen Darmtractus berücksichtigt habe*).

*) Die Arbeiten von Smoler[29]) und Treves[33]) waren mir leider nur in ganz kurzen Referaten zugänglich und konnten daher bei dieser Besprechung nicht verwerthet werden.

Digitized by Google

Eine Reihe von den Angaben Baltzer's kann ich nach Durchsicht dieser Fälle ohne Weiteres bestätigen*). So das Ueberwiegen des männlichen Geschlechtes, ferner das vorwiegende Auftreten bei verhältnissmässig jugendlichen Individuen. Unter meinen Fällen finden sich relativ viel (sechs) Kinder unter 10 Jahren, und der Fall von Stern[31]) beweist sogar das Vorkommen eines Darmsarkoms beim Neugeborenen.

Ebenso stimme ich mit Baltzer überein in Bezug auf die Häufigkeit der kleinzelligen Rundzellensarkome (inclusive der Lymphosarkome). Dieser Geschwulstart gehören nicht weniger als 31 meiner Fälle an, also 75 Proc., während ich nur 4 Spindelzellen-, je 2 Myo- und Melanosarkome und 2 Endotheliome auffinden konnte.

Der Dünndarm ist bei Weitem am häufigsten der Sitz der Neubildung. Darin liegt ein wichtiger Unterschied gegenüber dem Carcinom, das ja vorwiegend den Dickdarm ergreift. Unter 39 Fällen mit Angaben über die Localisation war der Dünndarm 32mal der Ausgangspunkt des Sarkoms (27mal allein, 5mal waren gleichzeitig auch noch andere Darmpartien neoplastisch erkrankt), also in ca. 80 Proc. Von den übrigen Darmabschnitten waren Coecum (inclusive Proc. vermiformis) und Duodenum noch relativ am häufigsten erkrankt, während ich nur einen Fall von Colonsarkom (Debrunner[7]) Fall 2)**) und zwei Fälle von Rectumsarkom (Kundrat[16]) und Paneth[26]) auffinden konnte.

Den Ausgangspunkt des Neoplasma bildet nach den Angaben Baltzer's, denen ich mich völlig anschliesse, in fast allen Fällen die Submucosa resp. Mucosa. Von hier aus greift die Geschwulst gewöhnlich rasch auf die Muskelschichten über, während die Serosa häufig frei bleibt. Nur zweimal

*) Baltzer giebt fünf Fälle von Spindelzellensarkomen an. Den von ihm als Spindelzellensarkom angeführten Fall von Haas[9]) halte ich unzweifelhaft für identisch mit dem Falle von Kraus[14]). Nach der genauen histologischen Beschreibung bei dem letzteren handelt es sich um ein Lymphosarkom. In dem Falle von Waldenström und Akerberg[34]) liegt nach den Bemerkungen von Pick[27]) ein Myosarkom vor. — **) Fall 3 von Debrunner ist nicht zu verwerthen, da die mikroskopische Untersuchung fehlt.

Digitized by Google

[Babes-Nanu[1]), Waldenström-Akerberg[34])] hatte sich der Tumor aus den Muskelzellen der Muscularis entwickelt.

Dagegen kann ich der Behauptung Baltzer's, dass das Wachsthum der Sarkome innerhalb der Darmwandung stets ein typisches sei, allgemeine Gültigkeit nicht zuerkennen. Nach seiner Ansicht führt das Sarkom des Dünndarmes niemals zur Stenosirung, sondern sogar in der Mehrzahl der Fälle zu einer Erweiterung des erkrankten Darmabschnittes, indem der Tumor sich stets in der Längsrichtung der Submucosa und Muscularis ausbreitet, und dadurch eine frühzeitige Lähmung der Muskulatur bedingt. Gegen diese Darstellung hat bereits Siegel[29]) Widerspruch erhoben. Nach ihm fehlt diese Erweiterung in drei Viertel aller Fälle. Die Rectumsarkome, welche Baltzer in seiner Arbeit nicht berücksichtigt, führen, wie es scheint, stets zur Stenosirung. Sehen wir aber von ihnen ab, so finde ich unter 17 Fällen mit genaueren Angaben über die Weite des Darmlumens 8 mit einer derartigen Dilatation [Baltzer[2]), Fall 1, Bessel-Hagen[5]), Debrunner[7]), Fall 1, Haas[9]) und Kraus[14]), Heinze[12]), Kraus[15]), Lehmann[17]), Moxon[22])], während bei 4 [Baltzer[2]), Fall 2, Debrunner[7]), Fall 2, Hammer[11]), eigener Fall] das Darmlumen eine normale Weite hatte, und bei 5 [Baltzer[2]), Fall 3, Schmidt[28])*), Siegel[29]), Stern[31]), Zuralski[36])] sogar eine mehr oder minder hochgradige Stenose zu Stande gekommen war. Daraus ergiebt sich, dass die Erweiterung des erkrankten Darmrohres in circa der Hälfte der Fälle fehlt. Aus dieser Uebersicht geht aber ferner hervor, dass die Sarkome des Darmes (mit Ausnahme derjenigen des Rectums) in der übewiegenden Mehrzahl der Fälle (in ca. 70 Proc.) das Darmlumen nicht verengt. Hierin unterscheidet es sich sehr wesentlich von dem Darmcarcinom, bei welchem die Stenosirung die Regel, das Erhaltenbleiben der normalen Darmlichtung eine Seltenheit und die aneurysmatische Erweiterung [wie in einem Falle von Kraus[14])] eine Curiosität ist.

In Bezug auf das Auftreten von Metastasen habe ich den Ausführungen Baltzer's nichts Wesentliches hinzuzufügen. Her-

*) In diesem Falle war die Stenose nicht durch den Tumor direct bedingt, sondern secundär durch Verwachsung zweier erkrankter Darmschlingen.

Digitized by Google

vorheben möchte ich nur, dass gerade die Lymphosarkome häufig zu besonders ausgedehnten secundären Erkrankungen führen. Von ihnen wäre auch zu bemerken, dass sie im Gegensatze zu den anderen Arten relativ oft multipel auftreten.

Gehen wir nunmehr zur Besprechung der klinischen Krankheitsbilder über, so unterscheiden sich die Sarkome des Rectum in ihrer Symptomatologie anscheinend in keiner Weise von den Mastdarmcarcinomen. Sie führen regelmässig zu den Erscheinungen der ganz tief gelegenen, durch die Digitalpalpation meist direct nachweisbaren Stenose mit allen ihren Folgeerscheinungen.

Die Sarkome des übrigen Darmtractus zeichnen sich in den meisten Fällen dadurch aus, dass von Beginn der Erkrankung an das Allgemeinbefinden der Patienten auffallender Weise leidet. Die Häufigkeit dieses von Baltzer[2]) und später von Schmidt[28]) als besonders charakteristisch hervorgehobenen Symptomes kann ich durchaus bestätigen. Nur in einem Falle [Heinze[12])] finde ich die ausdrückliche Bemerkung, dass das Allgemeinbefinden unbeeinflusst geblieben ist. Gewöhnlich verlieren die Kranken den Appetit, sie bekommen Magendrücken hier und da auch Erbrechen, rascher Kräfteverfall tritt ein und mit ihm rapide Abmagerung und zunehmende Blässe. Dazu kommt noch bei einer erheblichen Zahl das Auftreten von diffusem Hautödem ohne nachweisbare Ursache [Baltzer[2]), Fall 1 und 2, Debrunner[7]), Fall 1 und 2, Haas[9]) und Krause[14]), Moxon[22]), Schmidt[28]), beide Fälle und eigener Fall] und von vorübergehenden oder dauernden Temperatursteigerungen [Baltzer[2]), Fall 1 und 2, Bessel-Hagen[5]), Debrunner[7]), Fall 2, Heinze[12]), Kraus[15]), Schmidt[28]), Fall 1, eigener Fall]. In der Mehrzahl der Fälle ist der Verlauf allerdings ein afebriler.

Entweder gleichzeitig mit diesen Allgemeinerscheinungen, mitunter auch ihnen vorangehend oder nachfolgend, stellen sich Localsymptome ein. Vor Allem kommt es gewöhnlich zur Bildung eines oder mehrerer Bauchtumoren, welche sich meist durch derbe Consistenz, verhältnissmässig gute Beweglichkeit und geringe Druckempfindlichkeit auszeichnen. Unter 24 Fällen mit genaueren Angaben finde ich nur 4 [Schmidt[28]), beide Fälle,

Digitized by Google

Stern[3]) und eigener Fall*)], bei denen eine Geschwulst nicht nachweisbar. Ein wichtiges Charakteristicum dieser sarkomatösen Tumoren liegt in ihrem rapiden Wachsthum und Uebergreifen auf die umgebenden Organe. So beobachtete z. B. Siegel[29]) die Bildung einer als Milztumor imponirenden, fast die ganze obere Hälfte des Abdomens erfüllenden Geschwulst innerhalb zwei Wochen.

Meteorismus ist das zweite locale Symptom, das nur selten auszubleiben pflegt und sich gewöhnlich zu gleicher Zeit mit dem Auftreten der Geschwulst einfindet.

In der Mehrzahl der Fälle treten drittens Syptome auf, welche direct auf ein Hinderniss in der Darmpassage hinweisen. Die Behauptung Baltzer's[2]), dass „Symptome der Darmverengerung oder gar des Darmanschlusses sich niemals zeigen", ist nicht mehr aufrecht zu erhalten — hierin muss ich den Ausführungen Siegels[29]) vollauf beistimmen. Ihre Unhaltbarkeit wird ohne Weiteres bewiesen durch die Beobachtung von Stern[31]), welcher bei einem Neugeborenen einen vollständigen Darmverschluss, bedingt durch ein Dünndarmsarkom, feststellen konnte. Aber auch die genauere Prüfung der übrigen Casuistik führt zu dem gleichen Resultate. Unter 20 Fällen mit genaueren Angaben über die Defäcation finde ich nur 4 [Bessel-Hagen[5]), Heinze[12]), Nothnagel[25]), Fall 1 und eigene Beobachtung] mit dauernd normaler Stuhlentleerung. Ihnen gegenüber stehen 16 Beobachtungen, von denen bei 6 [Baltzer[2]), Fall 1 und 2, Babes und Nanu[1]), Haas[9]) und Kraus[14]), Kraus[15]), Siegel[29])], abwechselnd Obstipation und Diarrhöen bei 4 [Bourdillat[6]), Debrunner[7]), Fall 2, Moxon[22]), Schmidt[28])], dauernd Diarrhöen bei 5 [Baltzer[2]), Fall 3, Hahn[10]), Lehmann[17]), Pick[27]), Zuralski[36])], nur Obstipation, und bei 1 [Schmidt[28]), Fall 2] Blut im Stuhl festgestellt wurde. Daraus folgt, dass in etwa drei Viertel aller Fälle Anomalien der Stuhlentleerung bestehen, welche im Vereine mit anderen Darmsymptomen den directen Beweis für das Vorhandensein einer Behinderung der Darmpassage liefern.

*) Die Fälle von Waldenström und Akerberg[34]) und Wallenberg[35]) sind wegen der Complication mit Achsendrehung resp. Invagination nicht mitgerechnet.

Digitized by Google

Diese anderen Symptome: Leibschmerzen, vermehrte Peristaltik und Darmsteifung finden sich aber auch in der Mehrzahl der Beobachtungen. In 6 Fällen [Bourdillat[6]), Debrunner[7]), Fall 2, Lehmann[17]), Moxon[22]), Siegel[29]), Zuralski[36])] waren ziemlich heftige Leibschmerzen ohne bestimmte Localisation vorhanden, dreimal [Babes und Nanu[1]), Baltzer[2]), Fall 1, Heinze[13])] traten sie in der Gegend des Darmtumors auf oder strahlten von dort nach dem Kreuze aus, fünfmal [Baltzer[2]), Fall 2, Bessel-Hagen[5]), Haas[9]) und Kraus[14]), Kraus[15]), Schmidt[28]), Fall 1] handelte es sich um typische anfallsweise auftretende Darmkoliken, wobei in dem Falle von Kraus[15]) noch sichtbare vermehrte Peristaltik, in dem von Schmidt[28]) Darmsteifung nachgewiesen werden konnte. Demgegenüber fehlten die Schmerzen ganz oder waren nur in ganz geringem Grade vorhanden bei 5 Fällen [Baltzer[2]), Fall 3, Debrunner[7]), Fall 1, Hammer[11]), Pick[27]) und unser Fall]. Also auch hierbei dasselbe Verhältniss: in circa drei Viertel der beobachteten Fälle treten diese Symptome auf. Es ergiebt sich also aus dieser Uebersicht, dass in ca. 75 Proc. aller Darmsarkome das klinische Symptomenbild der Darmstenose besteht. Dieses Ergebniss scheint zunächst in schroffem Widerspruche mit unseren früheren Ausführungen zu stehen, nach denen in der bei Weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine anatomische Darmstenose nicht vorhanden ist. Der Widerspruch löst sich aber, sobald wir uns daran erinnern, dass bei den Darmsarkomen sehr rasch eine Geschwulstinfiltration der Muscularis einzutreten pflegt. Diese wird in Folge dessen innerhalb des erkrankten Abschnittes functionsunfähig, was eine mehr oder minder hochgradige Erschwerung der Fortbewegung des Kothes zur Folge hat. Es wird daher verständlich, dass trotz des Fehlens einer anatomischen Darmverengerung das klinische Symptomenbild derselben doch so häufig zur Beobachtung kommt.

Auf drei Punkte möchte ich aber noch hinweisen. Einmal bleiben immer noch 25 Proc. der Fälle übrig, in denen diese klinischen Erscheinungen fehlen. Dieser Procentsatz erscheint, verglichen mit dem, was wir bei dem Darmcarcinom beobachteten, verhältnissmässig hoch. Die von

Digitized by Google

Baltzer aufgestellte Behauptung erweist sich somit nicht als absolut unrichtig, sondern ist nur auf das richtige Maass zu beschränken.

Sodann verdient hervorgehoben zu werden, dass ein wichtiges Symptom der Darmstenose, die vermehrte Peristaltik und die Darmsteifung, bei den Sarkomen des Darmes auffallend selten beobachtet wird. Die Erscheinungen der Darmstenose scheinen sich bei ihnen in der Regel auf Störungen der Stuhlentleerung und Schmerzen zu beschränken. Vielleicht darf hierin ein differential diagnostisches Moment gegenüber den carcinomatösen Stricturen gesehen werden.

Schliesslich ist es noch bemerkenswerth, dass die Stuhlentleerungen (auch die diarrhöischen) der Kranken mit Darmsarkomen nach den Angaben aller Beobachter fast immer frei von Schleim, Eiter und Blut sind [nur in dem zweiten Falle von Schmidt[28]) war blutiger Stuhl constatirt worden], während bei dem Carcinom des Darmes diese Beimengungen viel seltener vermisst werden.

Eine vierte Symptomenreihe im Verlaufe der sarkomatösen Darmerkrankung kommt durch das Uebergreifen der Geschwulstbildung auf die serösen Häute zu Stande. Es kommt dann ebenso wie beim Carcinom zur Bildung von Flüssigkeitsergüssen im Peritoneum eventuell auch in den Pleuren.

Nicht ganz selten scheint das Darmsarkom durch Perforation zur Bildung grosser intraperitonealer Kothabscesse zu führen, deren Wandung dann meist durch neoplastisch degeneriertes Netz gebildet wird. Dieses Symptom wurde bisher dreimal beobachtet [Baltzer[2]), Fall 2, Debrunner[7]), Fall 2 und unser Fall].

Endlich erwähne ich noch, dass das Sarkom in dem Falle von Wallenberg[35]) eine Invagination und in dem von Waldenström und Akerberg[34]) eine irreponible Hernie mit Achsendrehung hervorgerufen hatte.

Unter Berücksichtigung der vorstehend angeführten Symptome dürfte mitunter die klinische Erkennung einer sarkomatösen Darmerkrankung mit einiger Wahrscheinlichkeit wohl gelingen.

Handelt es sich darum, die Natur eines unzweifelhaft dem Darm angehörigen Tumors festzustellen, so werden nach Ausscheidung

Digitized by Google

der gutartigen Geschwülste Auftreten im jugendlichen Alter, besonders im ersten Lebensdecennium, rasches Wachsthum, frühzeitige Alteration des Allgemeinbefindens, Sitz im Dünndarm, Fehlen von Stenosenerscheinungen, bei dem Vorhandensein von solchen, eventuell das Fehlen von Schleim- und Blutbeimengungen zu den Stühlen und das Ausbleiben der stärkeren Peristaltik und Darmsteifung für die Diagnose eines Darmsarkoms und gegen die Annahme eines Darmcarcinoms maassgebend sein.

Bei der Unterscheidung von tuberculösen Darm- oder Bauchfellprocessen dürften wohl vor Allem die Malignität im Verlaufe eventuell das dauernde Fehlen von Diarrhöen und der mangelnde Nachweis von Tuberkelbacillen im Stuhl zu Gunsten einer sarkomatösen Darmerkrankung sprechen *).

In dem von mir beschriebenen Falle hätte unter Berücksichtigung dieser Momente vielleicht eine richtige Diagnose gestellt werden können. Der rapide Kräfteverfall, die dauernd normale Defäcation mussten bei der Annahme einer tuberculösen Darmerkrankung unerklärt bleiben, während alle Symptome unter der Voraussetzung einer sarkomatösen Darmaffection eine befriedigende Erklärung gefunden hätten.

Die Prognose ist eine äusserst ungünstige, in den meisten Fällen letale. Die nicht operirten Patienten sind alle gestorben. Bei acht Kranken wurde eine Radicaloperation vorgenommen. Drei [Baltzer [2]), Fall 3, Siegel [29]), eigener Fall] starben kurze Zeit nach der Operation unter kachektischen und Collapssymptomen. Bei einem [Hahn [10])] trat nach vier Monaten ein Recidiv in der Operationswunde auf. Vier [Babes-Nanu [1]), Heinze [12]), Nicolaysen [24]), Zuralski [36])] wurden „geheilt“ entlassen. Die Beobachtungsdauer nach der Operation war jedoch in allen Fällen eine zu kurze, um Schlüsse in Bezug auf das definitive Resultat ziehen zu können. Da es aber eine interne Therapie nicht giebt, so ist der operative Eingriff unter allen Umständen gerechtfertigt.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Lichtheim, spreche ich für die Ueberlassung des Materiales und das Interesse an meiner Arbeit meinen ergebensten Dank aus.

*) Uebrigens kann sich auch mitunter das Darmsarkom auf dem Boden einer tuberculösen Darmerkrankung entwickeln, wie in dem zweiten Falle von Nothnagel [25]).

Digitized by Google

Literatur*).

[1]) Babes und Nanu: Ein Fall von Myosarkom des Dünndarmes. Berliner klinische Wochenschrift 1897, S. 138.

[2]) Baltzer: Ueber primäre Dünndarmsarkome. Archiv für klinische Chirurgie 1892, Bd. 44, S. 717.

[3]) Barth: Pariser anatomische Gesellschaft 1850.

[4]) Beck: Beiträge zur Geschwulstlehre. Zeitschrift für Heilkunde 1884, Bd. V, S. 433.

[5]) Bessel-Hagen: Ein ulceröses Sarkom des Jejunum bei einem Kinde. Virchow's Archiv 1885, Bd. 99, S. 99.

[6]) Bourdillat: Tumeurs lymphatiques de l'intestin grêle et de la paroi abdominale, suivies d'une cachex mortelle. L'union médicale 1867, Nr. 27.

[7]) Debrunner: Drei Fälle von Sarkom des Darmes im Kindesalter. Inaugural-Dissertation, Zürich 1883.

[8]) Ewards: Spindle-celled sarcoma of the small intestine. Philad. med. Times 1882 bis 1883, Bd. 13, S. 171.

[9]) Haas: Ueber einen seltenen Fall von Lymphosarcoma jejuni. Wiener medicinische Presse 1886, S. 471.

[10]) Hahn: Ein Beitrag zur Colectomie und Mittheilung über zwei Fälle von Resection des Colons und Ileums, einer in der Ausdehnung von einem Meter. Heilung. Berliner klinische Wochenschrift 1887, S. 446.

[11]) Hammer: Ueber multiple primäre Neoplasmen des Dünndarmes. Prager medicinische Wochenschrift 1896, S. 212.

[12]) Heinze: Zur Casuistik der primären Dünndarmsarkome. Inaugural-Dissertation, Greifswald 1897.

[13]) Hubert: Specimen of sarcoma of viscera. St. Louis, M. u. S., J. 1885.

[14]) Kraus: Zur Casuistik der primären Darmtumoren. Prager medicinische Wochenschrift 1886, S. 109.

[15]) Kraus: Ueber einen Fall von multiplem primärem Dünndarmsarkom. Prager medicinische Wochenschrift 1889, S. 58.

[16]) Kundrat: Ueber Lympho-Sarkomatosis. Wiener klinische Wochenschrift 1893, S. 211.

[17]) Lehmann: Zur Kenntniss der bösartigen Geschwülste des Darmes. Inaugural-Dissertation, Würzburg 1888.

[18]) Madelung: Ueber primäre Dünndarmsarkome. Centralblatt f. Chirurgie 1892, S. 617.

[19]) v. Mikulicz und Kausch: Handbuch der praktischen Chirurgie 1900, Bd. 3, S. 455. [Der von ihnen angeführte Fall ist identisch mit dem von Zuralski[86]) publicirten.]

*) Anmerkung bei der Correctur: Den nach Abschluss meiner Arbeit erschienenen Aufsatz von E. Libmann: Ueber Dünndarmsarkome. Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medicin und Chirurgie, Bd. 7, S. 446, habe ich nicht mehr berücksichtigen können.

Digitized by Google

[20]) Molson: Case of sarcoma of the jejunum. Canada, M. u. S. J., Montreal 1881 bis 1882.
[21]) Morpurgo: Ueber sarkomähnliche und maligne Leiomyome. Zeitschrift für Heilkunde 1895, S. 157.
[22]) Moxon: Cancer (lympho-sarcoma) of the small intestine. Transactions of the pathological society of London 1873, Bd. 24, S. 101.
[23]) Müller, Max: Beiträge zur Kenntniss der Metastasenbildung maligner Tumoren. Inaugural-Dissertation, Bern 1892.
[24]) Nicolaysen: Myosarcoma intestini teneris Extirpation ved Tarmresection. Helbredelse Norsk Magaz for Lägevid, Bd. 15, S. 12.
[25]) Nothnagel: Die Erkrankungen des Darmes und des Peritoneum 1898, S. 250.
[26]) Paneth: Ueber einen Fall von melanotischem Sarkom des Rectums. Archiv für klinische Chirurgie 1883, Bd. 28, S. 179.
[27]) Pick: Primäres Sarkom des Dünndarmes. Prager medicinische Wochenschrift 1884, S. 96.
[28]) Schmidt: Ein Beitrag zur Lymphosarkomatosis des Dünndarmes. Wiener klinische Wochenschrift 1898, S. 505.
[29]) Siegel: Ueber das primäre Sarkom des Dünndarmes. Berliner klinische Wochenschrift 1899, S. 767.
[30]) Smoler: Zur Kenntniss der primären Darmsarkome. Prager medicinische Wochenschrift 1898, Nr. 13 und 14.
[31]) Stern: Ueber primäres Dünndarmsarkom beim Neugeborenen. Berliner klinische Wochenschrift 1894, S. 802.
[32]) Taylor: Lymphoma of the small intestine. Transactions of the pathological society 1877, Bd. 28, S. 138.
[33]) Treves: Darmobstruction. Ihre Arten, sowie ihre Pathologie, Diagnose und Therapie, Leipzig 1886.
[34]) Waldenström on Akerberg: Fall of Sarcom i Tarmen, som omöglig gjorde repositionen of ett intelämot bröck. Upsala lökereferen, fört, Bd. 5, S. 3888.
[35]) Wallenberg: Ein Fall von Invagination in Folge eines Sarkoms im Ileum. Berliner klinische Wochenschrift 1864, S. 497.
[36]) Zuralski: Beitrag zur Casuistik der Dünndarmgeschwülste. Inaugural-Dissertation, Königsberg 1889.

Digitized by Google

Digitized by Google

CLASMATOCYTEN, MASTZELLEN

UND

PRIMÄRE WANDERZELLEN.

VON

DR. L. SCHREIBER

UND

PROFESSOR E. NEUMANN

IN KÖNIGSBERG IN PR.

Digitized by Google

Digitized by Google

In einigen kleinen Abhandlungen der Comptes rendus de l'Acad. des sciences (Tome CX, p. 165 u. 768, CXII, p. 688 u. 922) beschrieb Ranvier vor zehn Jahren unter dem Namen „Clasmatocyten" eine durch gewisse Eigenthümlichkeiten ausgezeichnete Art von Zellen im Bindegewebe der Amphibien und Säugethiere. Nach seinen Angaben besitzen diese Zellen eine spindelförmige oder ramificirte Gestalt, können eine sehr bedeutende Grösse erreichen (bis zu 1 mm Länge!) und bestehen aus einem etwas unregelmässig geformten Kern („noyaux tortueux ou bosselés") und einem gekörnten Protoplasma, welches häufig Einschnürungen zeigt, so dass entweder nur ein zarter, körnchenfreier Faden die Verbindung herstellt oder selbst eine vollständige Ablösung kleinerer oder grösserer Körnchenhaufen erfolgt, „ainsi se forment des îlots de granulations de volume variable, répandus dans les mailles du tissu conjonctif; cette sorte de sécrétion par effritement du protoplasma me paraît être le caractère essentiel des éléments, qui nous occupent et c'est pour cela, que je les ai appellées clasmatocytes". Bei Anwendung einer einprocentigen Lösung von Osmiumsäure und darauf folgender Färbung mit Methylviolett färbte sich die Zellsubstanz sehr stark und trat in einem röthlichen Farbenton hervor, während der Zellkern in bläulicher Farbe erschien.

Den Ursprung der Clasmatocyten führt Ranvier auf emigrirte Leukocyten zurück, da es ihm nicht nur gelang, Uebergangsformen zu finden, sondern auch die Umwandlung ausserhalb des Körpers „in vitro" zu verfolgen; besonderes Interesse musste aber die Angabe erregen, dass gerade von diesen, im Bindegewebe sehr verbreiteten Elementen bei der Entzündung die Production von Eiterzellen ausgehe, ihnen also auch für die Pathologie eine hohe Bedeutung zukäme.

Digitized by Google

In einem später erschienenen Aufsatz [1]) hat Ranvier seine Beobachtungen ausführlicher dargelegt und durch Abbildungen erläutert, ohne wesentlich Neues hinzuzufügen.

Diese Mittheilungen Ranvier's haben trotz ihrer Wichtigkeit in der deutschen Literatur, wie schon von anderer Seite hervorgehoben worden ist, nicht viel Beachtung gefunden und nur wenige Untersucher haben, wie es scheint, sich mit den französischen Originalabhandlungen bekannt gemacht, denn nur so lässt es sich erklären, dass sehr irrthümliche Vorstellungen über die „Clasmatocyten" Platz gegriffen haben und zur Zeit unleugbar eine nicht geringe Verwirrung hinsichtlich derselben besteht. Dies gab uns Veranlassung, an eine erneute Prüfung des Gegenstandes heranzutreten und vor Allem die sich zunächst aufdrängende Frage zu beantworten, inwieweit die von Ranvier mitgetheilten Beobachtungen neue Thatsachen enthalten, und in welcher Beziehung seine „Clasmatocyten" zu anderen, bereits bekannten Zellen im Bindegewebe stehen.

Dass das häufige Vorkommen gewisser, von den gewöhnlichen Bindegewebszellen abweichender, an die Clasmatocyten Ranvier's in mehrfacher Beziehung erinnernder zelliger Elemente in den verschiedensten bindegewebigen Theilen der Wirbelthiere durch die Arbeiten deutscher Forscher schon vor längerer Zeit bekannt geworden ist, verdient vor Allem erwähnt zu werden; die aus den sechziger Jahren stammenden Untersuchungen von v. Recklinghausen [2]), Kühne [3]) und Cohnheim [4]) haben diese Thatsache festgestellt. Unabhängig von einander constatirten diese drei Beobachter, dass die im Bindegewebe auftretenden Zellen nach Form, Grösse und Beschaffenheit bemerkenswerthe Verschiedenheiten zeigten, und es fiel ihnen insbesondere eine gewisse, durch ihre Grösse, ihre spindelförmige oder ramificirte Gestalt und ihr etwas grobkörniges Protoplasma charakterisirte Zellart auf. v. Recklinghausen fand dieselbe am Omentum und der Pleura jüngerer Kaninchen, Kühne's und Cohnheim's

[1]) Ranvier, Des clasmatocytes. Archives d'Anatomie microscopique, Tome III, Fasc. 2, 3, 1900. — [2]) v. Recklinghausen, Ueber Eiter- und Bindegewebskörperchen. Virchow's Archiv, Bd. 28, 1863. — [3]) Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität, 1864. — [4]) Cohnheim, Ueber das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen bei der Entzündung. Virchow's Archiv, Bd. 45, 1869.

Digitized by Google

Untersuchungsobjecte waren das intermusculäre Bindegewebe und die Froschzunge. Die Prüfung der Zellen auf Bewegungsfähigkeit ergab ein negatives Resultat, wie auch Ranvier an den „Clasmatocyten" kein Zeichen vitaler Contractilität wahrzunehmen im Stande war.

Gelegentliche Bestätigungen dieser Angaben lassen sich in der Literatur der folgenden Jahre öfters finden, so namentlich in den verschiedenen Capiteln des Stricker'schen Handbuches der Gewebelehre (cfr. Rollet, Bindesubstanzen, l. c. I, S. 40; Biesiadecki, Haut, S. 584; Klein, Seröse Häute, S. 621); eine eingehendere Bearbeitung fanden die bezeichneten Zellen aber erst mehrere Jahre später durch Waldeyer[1]), welcher sie mit gewissen anderen, hier nicht weiter zu berücksichtigenden Zellen unter dem Namen „Plasmazellen" zusammenstellte und eine charakteristische Abbildung derselben aus der Dura mater einer jungen Ratte lieferte. Waldeyer beschreibt sie als grössere, mehr rundliche protoplasmareiche Zellen von embryonalem Charakter, welche sich sporadisch im Unterhautbindegewebe und in allen fibrösen und serösen Häuten finden und sich von den Wanderzellen durch den Mangel amöboider Bewegungen und grössere Dimensionen unterscheiden. Eine specielle Beschreibung der Waldeyer'schen Plasmazellen lieferte bald darauf Korybutt-Daskiewicz[2]) für die Froschnerven, in denen sie eine sehr langgestreckte Form besitzen, so dass der Verfasser in ihnen irrthümlich in der Entwickelung begriffene Nervenfasern zu erblicken glaubte.

In eine neue Phase trat die Kenntniss dieser Elemente, als Ehrlich die Beobachtung machte, dass die Granulationen derselben in basischen Anilinfarben sich sehr lebhaft und zwar bei Anwendung violetter Farben metachromatisch röthlich färben, dass ihnen also dieselbe Farbenreaction zukommt, welche neuerdings Ranvier für seine „Clasmatocyten" in Anspruch nimmt. Ehrlich ist es bekanntlich auch, durch welchen ein neuer Name für diese Zellen eingeführt worden ist; indem er die Bezeichnung „Plasmazellen" den übrigen von Waldeyer so benannten, jene

[1]) Waldeyer, Ueber Bindegewebszellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XI, 1875. — [2]) Korybutt-Daskiewicz, Ueber die Entwickelung der Nerven aus Plasmazellen des Frosches. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XII, 1878.

Digitized by Google

Reaction nicht zeigenden Zellen beliess, gebrauchte er für die in Rede stehenden Bindegewebszellen den Ausdruck „granulirte Zellen“ oder „Mastzellen“, welcher letztere Name besonderen Anklang gefunden und sich in der deutschen medicinischen Literatur allgemein eingebürgert hat. Seit den ersten kurzen Veröffentlichungen Ehrlich's[1]) und der sich an dieselben unmittelbar anschliessenden Schrift seines Schülers Westphal[2]), welche letztere eine sehr ausführliche und gründliche Darstellung bringt und bis heute als wichtigste Grundlage unserer Kenntniss der eigenartigen Zellen gelten kann, sind auch zahlreiche andere Forscher mit der Untersuchung derselben beschäftigt gewesen und haben die Ehrlich'schen Angaben bestätigt, ohne durch bemerkenswerthe neue Aufschlüsse über ihre Verbreitung, Morphologie und Reactionen zu einer wesentlichen Erweiterung der Ehrlich'schen Lehre von den Mastzellen zu gelangen; nur der Ursprung und die physiologische Bedeutung dieser Elemente sind noch gegenwärtig streitig, insbesondere haben sich Erörterungen an die Frage nach der Berechtigung der von Ehrlich gewählten Bezeichnung, welche auf der Hypothese einer Entstehung der Zellen unter dem Einflusse besonders bevorzugter Ernährungsverhältnisse beruht, geknüpft. Es sei hier auf die Arbeiten von Raudnitz[3]), Nordmann[4]) und Ballowitz[5]) hingewiesen und auch eine Abhandlung von S. Mayer[6]), welche eine kurze, von ausgezeichneten farbigen Abbildungen des Netzes der Ratte begleitete Notiz über „eigenthümliche zellige Elemente, welche sich, ihren Reactionen nach, den in der letzten Zeit mehrfach erörterten Plasma- und Mastzellen anzuschliessen scheinen“, enthält, verdient der Vergessenheit entrissen zu werden.

Haben wir es nun bei den Ranvier'schen „Clasmatocyten“ mit Zellen zu thun, welchen nur gewisse Eigenschaften ge-

[1]) Ehrlich, Beitr. z. Kenntniss der Anilinfärbungen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. XIII, 1877. Beiträge zur Kenntniss der granulirten Zellen. Verhandlg. d. physiol. Ges. in Berlin 1878/1879, Nr. 8. — [2]) Westphal, Ueber Mastzellen. Diss. inaug. Berlin 1880. — [3]) Raudnitz, Beitr. z. Kenntniss der im Bindegewebe vorkommenden Zellen. Arch. f. mikr. Anat. XXII, 1883. — [4]) Nordmann, Beitr. z. Kenntniss und namentlich zur Färbung der Mastzellen. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol. II, 1885. — [5]) Ballowitz, Ueber das Vorkommen der Ehrlich'schen granulirten Zellen (Mastzellen) bei winterschlafenden Säugeth. Anat. Anz. VI, 1891. — [6]) S. Mayer, Beitr. z. histol. Technik. Sitzber. d. Wiener Akademie d. W., Bd. 85, 1882.

Digitized by Google

meinsam mit den Ehrlich'schen Mastzellen zukommen oder sind beiderlei Zellen identisch? Diese Frage lässt sich nach den vorliegenden Angaben nicht abweisen, und es muss einige Verwunderung erregen, dass ihr selbst diejenigen Autoren, welche den Arbeiten des französischen Histologen Aufmerksamkeit haben zu Theil werden lassen, noch nicht näher getreten sind, so dass man bei ihnen unseres Wissens vergebens nach einem Hinweis auf die nahe Verwandtschaft zwischen Mastzellen und „Clasmatocyten" sucht. Diese Erscheinung ist um so auffallender, da Ranvier selbst in seinen Aufsätzen an mehreren Stellen von den Mastzellen Ehrlich's spricht und ihm ihre nahen Beziehungen zu seinen „Clasmatocyten" keineswegs entgangen sind. Was er darüber sagt, erweckt freilich Zweifel, ob er die Literatur über die Mastzellen hinreichend kennt, und ist nicht frei von Widersprüchen; anfänglich scheint er geneigt gewesen zu sein, eine Identität anzunehmen, wenigstens lässt seine Bemerkung (Compt. rend. CX, p. 168), dass Raudnitz (l. c.) den lymphatischen Ursprung der „Clasmatocyten", ihren specifischen Charakter und ihre Zerbröckelung (effritement) ohne Zweifel erkannt haben würde, wenn er seine Untersuchungen auf die serösen Häute der Urodelen ausgedehnt und vor der Färbung Osmium angewendet hätte, kaum eine andere Deutung zu, als dass Ranvier der Ansicht war, Raudnitz hätte in den von ihm beschriebenen Mastzellen dasselbe Object vor sich gehabt, welches er selbst mit verbesserter Methode als „Clasmatocyten" erkannt hatte; andererseits aber zeigt eine spätere Aeusserung (l. c. CXI, p. 923), dass Ranvier dennoch zwischen „Clasmatocyten" und Mastzellen unterscheidet, denn er behauptet, im Netze von Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen zwar die ersteren, aber nicht die letzteren, im Netz der Ratte dagegen beiderlei Zellen neben einander gefunden zu haben. In seinem letzten Aufsatz (Arch. d'Anat. microsc. 1900) werden letztere Angaben wiederholt, die Mastzellen für eine „Varietät" der „Clasmatocyten" erklärt und das Verhältniss mit den Worten formulirt: „les mastzellen sont des clasmatocytes, mais les clasmatocytes ne sont pas des mastzellen", womit also die Unterscheidung aufrecht erhalten wird. Worin die Unterscheidungszeichen bestehen, darüber erhalten wir keine genügende Auskunft.

Digitized by Google

Ob und inwieweit solche Unterschiede vorhanden sind, möge die folgende Zusammenstellung der von Ehrlich und seinen Nachfolgern einerseits und von Ranvier anderseits gemachten Angaben über die in Rede stehenden Zellen, sowie die Mittheilung unserer eigenen Untersuchungen über dieselben lehren.

Triton, Frosch, Kaninchen, Meerschweinchen, Hund und Ratte sind die von Ehrlich-Westphal und von Ranvier gemeinsam zur Untersuchung herangezogenen Thiere. Dem Frosch insbesondere legt Ehrlich die Beschreibung seiner „Mastzellen" zu Grunde, auf den Frosch beziehen sich auch grossentheils die Angaben Ranvier's über das Verhalten der „Clasmatocyten".

Beide Autoren benutzen zur Darstellung ihrer Zellen einen basischen Anilinfarbstoff. Ehrlich empfiehlt neben Bismarckbraun, Fuchsin, Methylviolett, Jodviolett, Gentianaviolett vor Allem Dahlia, das er nach mehrtägigem Härten der Objecte durch absoluten Alkohol in saurer Lösung (Aq. dest. 1000,0, Alcohol absol. 50,0, welcher mit Dahlia gesättigt ist, Acid. acet. glac. 10 bis 12,5) einwirken lässt. Ranvier wendet ausschliesslich das Methylviolett 5 B und zwar in verdünnter Lösung (1 Theil der concentrirten Lösung auf 10 Theile Aq. dest.) an, nachdem er zuvor die frischen Gewebe ein bis zwei Minuten lang in einprocentiger Lösung von Osmiumsäure hat verweilen lassen. Als Resultat seiner Behandlung giebt Ehrlich an: „die Mastzellen färben sich metachromatisch, d. h. in einer von der Grundfarbe abweichenden, ganz charakteristisch rothen Farbennüance, alle anderen Gewebstheile bleiben farblos oder werden nur ganz schwach gefärbt"; — und Ranvier: „les clasmatocytes se sont colorés en violet tirant sur le rouge et cette teinte est tellement vive que d'emblée elle attire l'attention sur ces singuliers éléments. Leurs noyaux sont colorés plus faiblement que leur protoplasma et revêtent une teinte bleuâtre"; — also auch die „Clasmatocyten" zeigen Metachromasie. — Die vorstehenden Methoden wurden einer genauen und oft wiederholten Nachprüfung unterworfen, indem Stücke des Mesenterium bezw. des Nervus ischiadicus ein und desselben Frosches sowohl nach Ehrlich als auch nach Ranvier behandelt wurden. Gleichzeitig kam stets ein dritter Färbemodus in Anwendung mit einem zur Darstellung der Mastzellen vorzüglich geeigneten basischen Anilinfarbstoff, dem poly-

Digitized by Google

chromen Methylenblau Unna's. Dieser Farbstoff vereinigt die Vorzüge des Methylviolett 5 B mit denen des sauren Dahlia; er eignet sich für frische wie gehärtete Objecte und lässt einen Einschluss der Präparate in Xylol-Balsam zu. Die Handhabung ist eine ausserordentlich einfache: frische Gewebsstücke werden nach kurzem Abspülen in physiologischer Kochsalzlösung für 24 Stunden in eine verdünnte Farblösung (zu einem Uhrschälchen Kochsalzlösung sechs bis acht Tropfen der Grübler'schen concentrirten Lösung von polychromem Methylenblau) gebracht und nach abermaligem, etwa 10 Minuten langem Auswaschen mit Kochsalzlösung in Glycerin besichtigt. — Die Granula der Mastzellen bezw. der Clasmatocyten erscheinen intensiv hellroth, bei einigen Thieren rothviolett, ihre Kerne hellblau. Das Protoplasma der übrigen Zellen bleibt farblos, die Kerne derselben nehmen eine hell- bis dunkelblaue Farbe an. — Die so erzielten Bilder lassen an Klarheit und Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig: Reliefartig heben sich die basophilen Granulationen in Folge ihrer ausgesprochenen Metachromasie von dem übrigen Gewebe ab. Erwähnt sei gleich, dass der Zusatz des Glycerin zu frischen Objecten durchaus wesentlich ist; es entfärbt und differenzirt, so dass die Güte der Präparate bei dem Verweilen in Glycerin zunimmt, worauf dann allerdings nach längerer Zeit allmählich die Farbe erblasst und schliesslich gänzlich verloren geht. Zur Herstellung von Dauerpräparaten werden Stücke des Peritoneum bezw. zerzupfte Nerven in 60 Proc. Alkohol 6 bis 24 Stunden gehärtet, 2 bis 24 Stunden in verdünntem polychromen Methylenblau belassen, darauf 10 Minuten in Alkohol von steigender Concentration differenzirt.

Immer sind es dieselben morphologisch und meist auch ihrer Lage nach wohlcharakterisirten Zellgebilde, die das eine wie das andere Präparat in der von den Autoren angegebenen Weise zur Darstellung bringt. — Die Nachprüfung wurde weiterhin auf die oben angeführten Säugethiere, zudem auf Katze, Maus und Maulwurf ausgedehnt, wobei als Controlobject ausschliesslich das Netz diente. Insbesondere wurde auch das normale menschliche Netz Gegenstand der Untersuchung, über dessen Verhalten gegenüber den fraglichen Zellen die einschlägige Literatur fast jegliche Notiz vermissen lässt.

Digitized by Google

Recht auffallend sind die Angaben über das Vorkommen von Mastzellen und „Clasmatocyten“ beim Kaninchen; dieselben scheinen eine Identität dieser Zellen gänzlich auszuschliessen. Bei Westphal (S. 33) finden wir die Mittheilung: „Zwischen Individuen verschiedener Thierclassen besteht ein erheblicher Unterschied in Bezug auf die Menge und Verbreitung über die einzelnen Organe, so dass gewisse Thiere, z. B. das Kaninchen, gar keine Mastzellen aufzuweisen haben, während bei anderen, z. B. dem Frosch, das gesammte Bindegewebe aufs reichlichste davon durchsetzt erscheint.“ — Ebendiese Notiz bei Raudnitz (l. c.): „Beim Kaninchen konnte ich sie (sc. Mastzellen) weder in der Zunge noch in anderen Organen nachweisen.“ — Ranvier[1]) dagegen findet seine „Clasmatocyten“ im Netz des Kaninchens in noch grösserer Menge als beim Frosche: „Le nombre des clasmatocytes est variable. Chez la Grenouille rousse ....., j'en ai compté une centaine par millimètre carré. Dans l'épiploon du Lapin, il y en a bien davantage.“ —

Die folgenden eigenen Befunde bringen wohl die Lösung dieser räthselhaften Differenzen. Die Untersuchung begann mit einem mittelgrossen, etwa halbjährigen Kaninchen deutscher Rasse: nach Anwendung der üblichen drei Färbungen konnten im Netze dieses Thieres keinerlei basophile Zellengranulationen nachgewiesen werden. Es wurde die Möglichkeit einer Rasseverschiedenheit in Erwägung gezogen; und in der That zeigte ein zweites, sechswöchiges Kaninchen französisch-belgischer Rasse, sogen. Lapin, in seinem Netze eine grössere Zahl granulirter Zellen, die nach allen drei Methoden sich deutlich metachromatisch färbten. Um Altersdifferenzen auszuschliessen, wurde zur Controle ein gleichalteriges deutsches Kaninchen herangezogen: nirgends Metachromasie der Zellen, dagegen massenhaft granulirte Zellen, deren Körnchen durch Methylviolett 5 B, Dahlia und polychromes Methylenblau nicht roth, sondern intensiv violett bezw. blau tingirt wurden. Die morphologische Gleichwerthigkeit dieser Zellen mit den Mastzellen und „Clasmatocyten“ soll an anderer Stelle dargethan werden. Noch weitere sechs Kaninchen deutscher Rasse wurden untersucht und immer wieder fanden sich

[1]) Comptes rendus. Des clasmatocytes, 1890, p. 166.

Digitized by Google

in mehr oder minder grosser Zahl diese granulirten basophilen Zellen. Erwähnt sei hier gleich, dass die Granula der betreffenden Zellen zuweilen recht spärlich sind, mitunter so spärlich, dass man sie leicht übersieht, wenn man nicht auf derartige Zellen durch Kaninchen aufmerksam gemacht ist, die daneben solche mit dicht liegenden Körnchen aufweisen. Diesem Umstande ist es wohl zuzuschreiben, dass Westphal und Raudnitz das Vorhandensein derselben leugnen, dass auch uns granulirte Zellen beim ersten untersuchten Kaninchen entgangen sind. Zwei Factoren also machen die Controverse bezüglich des Vorkommens der fraglichen Zellen bei Kaninchen verständlich: 1. die Rasseverschiedenheit, 2. das abweichende tinctorielle Verhalten, d. h. die fehlende Metachromasie der Granula bei der deutschen Kaninchenart.

Erwähnt wurde bereits, dass Ranvier zwischen „Clasmatocyten“ und „Mastzellen“ unterscheidet und dass er angiebt, im Netze der Ratte beiderlei Zellen neben einander gefunden zu haben (Comptes rendus 1891, p. 923): „On observe chez le Rat, dans les mailles du tissu conjonctif, principalement dans le voisinage des vaisseaux, des cellules arrondies granuleuses, qui rentrent dans le type créé par Ehrlich sous le nom de Mastzellen.“ Auf welche Eigenschaften Ranvier bei dieser Unterscheidung zwischen „Clasmatocyten“ und Mastzellen Werth legt, darüber klärt uns auch, wie schon bemerkt, sein letzter Aufsatz (l. c. 1900) nur in sehr unvollkommener Weise auf. Die Mastzellen werden daselbst beschrieben als „cellules arrondies ou irrégulières qui sont chargées de granulations et qui se colorent fortement par les violets de méthyle et autres couleurs basiques“; von den Clasmatocyten wird dagegen angegeben, dass sie „se colorent plus fortement que les cellules conjonctives par les violets de méthyle, mais ne montrent jamais cette intensité de coloration des Mastzellen“.

Im Netze der von uns untersuchten Ratten wurden stets Zellen einer Art gefunden; derartige Intensitätsunterschiede in der Färbung der Granulationen waren niemals vorhanden; die einzelnen Granula, mögen sie einer verzweigten oder runden Zelle angehören, tragen stets denselben Farbenton. Allerdings erscheinen die kleineren runden Zellen in Folge dichterer An-

Digitized by Google

lagerung der Granula dunkler gefärbt als die Körnchen der grösseren, meist mit Ausläufern versehenen Zellformen, in welchen die Granula weitläufiger von einander liegen. Also nur die mehr oder minder dichte Anlagerung der Granula an einander bedingt den von Ranvier beobachteten Farbenintensitätsunterschied, und nicht etwa eine verschiedene chemische Affinität der Körnchen gegenüber den basischen Anilinfarben. — Dass Ranvier diese Beobachtung entgangen war, erklärt sich leicht aus der Unvollkommenheit seiner Färbemethode. Das einzelne Zellgranulum bekommt man bei Anwendung derselben nur ausnahmsweise zu Gesicht. Die Körnchen sind meist in einander geflossen bezw. zu kleinen unregelmässigen Klümpchen zusammengebacken, die dann in toto die Metachromasie mit Methylviolett 5 B zeigen. Ein Blick auf die seiner letzten Arbeit über „Clasmatocyten" beigegebenen Bildertafeln beweist das zur Genüge.

So viel über das tinctorielle Verhalten der in Rede stehenden Zellen. — Die morphologischen Eigenthümlichkeiten der „Clasmatocyten" Ranvier's sind eingangs bereits erörtert worden.

„Gestalt und Aussehen ist" — nach Westphal — „für die Erkenntniss der Mastzellen von geringer Bedeutung; das einzig charakteristische Merkmal ist die Anwesenheit von Körnungen, welchen eine bestimmte chemische Reaction eigen ist, die sich durch die Färbung kundgiebt." Was wir jedoch durch Ehrlich-Westphal von der Morphologie der Mastzellen erfahren, entspricht so sehr der Formeigenart der „Clasmatocyten", dass an der absoluten Identität beider Zellarten kein Zweifel bleiben kann. Westphal unterscheidet platte, kugelförmige und spindelförmige Mastzellen. Die platten Zellen findet er vorzugsweise in Membranen, z. B. im Netz. „In ihrer nächsten Nähe treten nicht selten Granula oder kleine Häufchen von Körnungen auf, welche mit der Zelle in gar keinem Zusammenhang zu stehen scheinen." Diese Beobachtung an den Mastzellen bietet doch ein vollkommenes Analogon der von Ranvier betonten Erscheinung der Clasmatose: „Ainsi se forment, dans le voisinage immédiat des clasmatocytes des îlots de granulations etc. . . ." — Eine ähnliche Beschreibung und Abbildung giebt S. Mayer (l. c.) von den Mastzellen im Netze der Ratte (S. 9): „Diese Zellen sind nun dadurch gekennzeichnet, dass sie aus Körnchen bestehen,

Digitized by Google

die nicht zu einer von regelmässigen Contouren begrenzten Masse zusammengeformt sind, sondern in unregelmässiger Weise ausgestreut liegen. Inmitten dieser Körnchen liegt gewöhnlich ein tief dunkelblau gefärbter Kern, der deutlich hervortritt, wenn die Körnchenmasse violett gefärbt ist; hat aber letztere selbst sich in dunkelblauer Farbe gefärbt, dann ist der Kern weniger gut zu sehen und scheint öfters ganz zu fehlen.“ — Recht prägnant ist die diesbezügliche Raudnitz'sche Notiz: „Die Mastzellen kommen in zwei Hauptformen vor, einmal als runde oder platte, bald flügelartige, bald vielverästelte Fortsätze tragende Zellen mit scharfem Contour, einem mehr oder weniger dichten, durch Methylviolett rothgefärbten Körnerkranz innerhalb desselben und blaugefärbtem Kerne, während das andere Mal eine solche Körnerreihe in das Gewebe wie eingespritzt erscheint, so dass es nicht immer möglich ist, eine Beziehung dieser Körner zu einem bestimmten Kerne oder eine Abgrenzung mehrerer Körnchenreihen von einander anzugeben.“

Die Spindelzellen kommen — nach Westphal — hauptsächlich in Muskeln, Nerven und Sehnen vor. Sie sind gewöhnlich mit zwei oder mehreren Ausläufern versehen, die häufig Einschnürungen oder Auftreibungen zeigen und nicht selten mit einer knopfförmigen Anschwellung endigen. — Mit nahezu denselben Worten beschreibt Ranvier[1]) seine „Clasmatocyten“ (S. 166): „Leurs prolongements sont simples ou ramifiés, . . . ils ont un trajet plus ou moins sinueux et sont alternativement renflés et rétrécis.“ — Den dritten, kugelförmigen Mastzellentypus bezeichnet ja Ranvier selbst bei der Ratte als „variété de clasmatocytes“. — Warum Ranvier diese Zellform bei Triton, Frosch und den von ihm untersuchten Säugethieren nicht als „Mastzelle“ anspricht, ist schwer verständlich und legt die Annahme nahe, dass Ranvier bei diesen Thieren einen Zelltypus als Uebergangsform basophiler granulirter Leucocyten zu „Clasmatocyten“ beschrieben und abgebildet, den er bei der Ratte als Mastzelle gelten lässt. — Angaben über Form und Structur der Zellkerne finden wir bei Ehrlich-Westphal nicht.

Die Morphologie der Mastzellen bezw. Clasmatocyten ist in den citirten Arbeiten so eingehend behandelt, dass ein Bericht

[1]) Comptes rendus 1890, „Des clasmatocytes“.

Digitized by Google

über die eigenen Untersuchungen sich im Wesentlichen auf eine Bestätigung der bereits existirenden Angaben beschränken darf, immer mit der nachdrücklichen Betonung, dass nichts in unseren Befunden eine Unterscheidung zwischen Mastzellen und „Clasmatocyten“ rechtfertigt. Der in Rede stehende Zelltypus (übrigens schon im frischen, ungefärbten Präparate, besonders der Froschnerven, aufs deutlichste erkennbar) ist morphologisch charakterisirt durch die Anwesenheit discreter Körnchen im Zellleib, durch das Vorhandensein ebensolcher Körnungen in der unmittelbaren Nachbarschaft der Zelle, ebensolcher ohne ersichtliche Beziehung zur Zelle; hierzu kommt ferner eine bisweilen erstaunliche Grösse der Zellen, bei Urodelen sah Ranvier seine „Clasmatocyten“ im Peritoneum eine Länge von 1 mm erreichen, in den Froschnerven konnten wir spindelförmige Mastzellen von $^1/_3$ bis $^1/_2$ mm Länge constatiren. — Es erübrigt nur noch, mit einigen Worten auf das Verhalten des Kerns einzugehen. Im Allgemeinen ist es nicht leicht, über die Gestalt und den feineren Bau des Kerns Aufschluss zu erhalten. Meist ist er vollkommen von den Zellgranulis bedeckt, wiewohl dieselben in seiner unmittelbaren Umgebung stets in spärlicheren Schichten gelagert sind. Wo man ihn zu Gesicht bekommt, erscheint er scharf contourirt, rund bis oval, ausnahmsweise nierenförmig. Sehr selten sind Zellen mit zwei dicht zusammen liegenden Kernen, die auch bei Zuhülfenahme von Immersionssystemen keine Verbindungsbrücken zwischen sich erkennen lassen. Eine ausgesprochene, den polynucleären Leucocyten ähnliche Kernlappung wurde in keinem Falle beobachtet. Die Kernsubstanz erscheint nahezu homogen, ist chromatinarm und enthält — allerdings nicht regelmässig — ein bis zwei wenig stärker als der Kern sich tingirende Kernkörperchen. Eine Besonderheit zeigen die schon erwähnten Riesenmastzellen der Nerven beim Frosch, insofern hier häufig zwei weit von einander entfernte Kerne in den Verlauf der langgestreckten Zellspindel eingeschaltet sind, so dass der Gedanke einer Entstehung derselben aus Vereinigung von zwei, ursprünglich getrennten Zellkörpern nahe liegt.

Die differenten Angaben über das Vorkommen von Mastzellen bezw. Clasmatocyten bei Kaninchen rechtfertigen wohl eine kurze Darstellung der fraglichen Zellen dieser Thier-

Digitized by Google

pecises[1]). Erwähnt wurde bereits eine tinctorielle Eigenthümlichkeit der Granula, das Fehlen der Metachromasie. Die Zellform ist bei Kaninchen ebenso vielgestaltig wie bei den anderen Wirbelthieren, lässt sich im Uebrigen den drei Grundtypen Westphal's einreihen. Sehr wechselnd ist die Grösse der Zellen, sie schwankt zwischen 7 und 66 μ. Der augenfälligste Unterschied zwischen den in Rede stehenden Zellgebilden der Kaninchen gegenüber anderen Thieren liegt in dem Verhalten der Körnchen; dieselben sind erstens weitläufiger gelagert, zweitens spärlicher, wodurch der sehr schwach sich färbende Zellleib meist deutlich erkennbar wird. Nicht selten gerade kommt es vor, dass eine Zelle nur zwei bis drei intensiv gefärbte, kugelrunde, discrete Granula in ihrem Protoplasma birgt. Je spärlicher die Körnchen, desto ausgesprochener ihre Lagebeziehung zu den Kernpolen. Die Grösse dieser Körnungen entspricht ganz den basophilen Granulationen anderer Thiere. Ob diese Zellen als Untergangs- oder Werdeformen aufzufassen sind, bleibt dahingestellt; das Alter der Thiere scheint für die erste Annahme zu sprechen: die wohlausgebildetsten Zellen mit relativ dicht gelagerten zahlreichen Granulis wurden im Netze eines nur sechs Wochen alten Kaninchens gefunden. Wie Ranvier es von den „Clasmatocyten" hervorhebt, waren auch bei den von uns untersuchten Kaninchen basophile granulirte Zellen meist in recht grosser Zahl vorhanden; daneben jene charakteristischen Körnchen und Körnchenhaufen ohne jegliche Beziehung zu Zellen, gleichsam „ins Gewebe eingespritzt" (cfr. Raudnitz).

In Kürze sei noch einer bei Katzen nahezu constant vorkommenden eigenthümlichen Erscheinung gedacht. Neben den gewöhnlichen Mastzellen bezw. Clasmatocyten finden sich hier im Netze stets Zellen, d. h. Kerne + Granula, welche von einem homogenen Hof umflossen erscheinen, der zuweilen den Zellleib nicht überschreitet, meist aber den doppelten Durchmesser der Zelle besitzt und der stets den Farbenton der Körnchen annimmt. Dieser Hof ist bei Anwendung der drei Färbemethoden gleichmässig darstellbar, tritt also ebenso an frischen wie an lebenswarm in 1 Proc. Osmiumsäurelösung fixirten und an Alkohol ge-

[1]) Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die deutsche Kaninchenart.

Digitized by Google

härteten Gewebsstücken hervor. Jene Zellen sind vollkommene Analoga der von Unna[1]) constant in Neurofibromen beobachteten Mastzellenart. Unna scheint diesen Zellhof für ein präformirtes Gebilde zu halten, worauf die von ihm hierfür gewählte Bezeichnung „Hüllplatte der Zelle" hinweist. Gegen die Präexistenz spricht jedoch die meist unregelmässige und zum Theil verschwommene Contourirung des Hofes und das allmähliche Abblassen seiner Farbe nach der Peripherie hin. Oft macht es den Eindruck, wie wenn die Färbung den Bindegewebsfibrillen folgt; wo diese sich gegen ihre Umgebung absetzen, gewinnt auch der Hof schärfere Contouren. Gerade diese Beobachtung legt den Verdacht nahe, dass es sich hier nur um das Product einer — allerdings vielleicht vitalen — Diffusionserscheinung handele.

Was schliesslich die Verbreitung der fraglichen Zellen in der Thierreihe betrifft, so wurde früher bereits darauf hingewiesen, dass Ranvier bei einer grossen Zahl von Thieren seine „Clasmatocyten" beschreibt, bei denen Ehrlich, Westphal u. A. „Mastzellen" gefunden haben. Die Mittheilungen Ranvier's über Menge und Lage der basophilen granulirten Zellen bei den verschiedenen Thieren sind recht spärlich; doch giebt auch er in Uebereinstimmung mit Westphal an, dass Frosch und Triton aufs reichlichste von ihnen durchsetzt sind, während sie bei Säugern (mit Ausnahme der Kaninchen, cfr. S. 8 und 13 dieser Arbeit) in der Regel geringer an Zahl auftreten. Gleichmässig wird ferner von allen Autoren betont, dass die in Rede stehenden Zellen vorzugsweise in der Umgebung der Blutgefässe angetroffen werden, ohne dass jedoch, wie schon Raudnitz[2]) und Browicz[3]) mit Recht hervorheben, diese Lagebeziehung eine innigere und constante wäre. So ist beispielsweise die Zahl dieser

[1]) Orth-Unna, Lehrb. d. spec. path. Anat., Hautkrankheiten, S. 851 (cfr. Tafel, Fig. 16). — [2]) l. c. S. 229: „Untersucht man ein und dasselbe Organ, so bemerkt man bei verschiedenen Thieren eine verschiedene Lage und Anordnung der Mastzellen, die für die verschiedenen Thierarten charakteristisch ist, ohne dass bestimmte Beziehungen zum Blutgefässsysteme, wie sie Ehrlich und Westphal annehmen, jedesmal kenntlich wären." — [3]) Extrait du Bulletin de l'Académie des Sciences de Cracovie. Juillet 1890. T. Browicz „O komórkach tucznych Ehrlicha" (Sur les cellules granulifères d'Ehrlich), p. 195: „Il n'y a pas de rapport fixe entre la disposition des vaisseaux sanguins et celle des cellules susdites (sc. cellules granulifères d'Ehrlich) qui en sont quelquefois bien éloignées."

Digitized by Google

Zellen in dem relativ gefässarmen Bindegewebe der Nerven des Frosches gewöhnlich sehr viel beträchtlicher als in seinem gefässreichen Mesenterium. — Das Lebensalter der Thiere hat Ranvier in seinen Mittheilungen nicht berücksichtigt. Bei Ehrlich (l. c. 1878/1879) finden wir die Angabe, dass sich „Mastzellen" an Embryonen erst in den späteren Perioden der Entwickelung und auch dann nur in geringer Anzahl und auf das relativ ausgebildete Bindegewebe beschränkt, nachweisen liessen. Raudnitz (l. c.) und Browicz (l. c.) stellen das Vorkommen von „Mastzellen" bei Embryonen vollkommen in Abrede; Raudnitz (l. c. S. 230): „beachtenswerth erscheint mir noch dazu, dass ich bei Embryonen keine, bei jüngeren Thieren meist relativ weniger Mastzellen sah." Browicz (l. c.) hat selbst bei Neugeborenen und Kindern in den ersten Lebensmonaten die „granulirten Zellen Ehrlich's" nicht finden können; allerdings ist hierbei zu beachten, dass seine Untersuchungen sich nur auf das Herz beziehen. — Unsere eigenen, speciell auf die Beantwortung dieser Frage gerichteten Befunde, die vorzugsweise an menschlichem Material gewonnen sind, deuten auf eine gewisse Abhängigkeit des Vorkommens basophiler granulirter Zellen vom Lebensalter im Sinne der Ehrlich'schen Angaben hin. Diese Zellen mit ihren charakteristischen tinctoriellen und morphologischen Eigenthümlichkeiten wurden beim Menschen constant beobachtet; sie liessen sich ebenso im subperitonealen Bindegewebe der vorderen Bauchwand eines 3 cm langen Embryo und im Netz und in der Wharton'schen Sulze des Nabelstranges zweier 14 bezw. 18 cm langer Embryonen wie im Netz eines 70jährigen Mannes nachweisen und fehlten in allen Zwischenstadien niemals. Bei Embryonen und Neugeborenen äusserst spärlich, nimmt die Zahl derselben etwa in den ersten beiden Lebensjahren zu; späterhin scheint die Menge der in Rede stehenden Zellen weniger Altersdifferenzen als vielmehr noch unerklärlichen individuellen Schwankungen unterworfen zu sein. — Bemerkt sei noch, dass die Grösse der Zellen etwa direct proportional ihrer Menge ist, dass Grösse und Menge im Netz des Menschen sich etwa in mittleren Grenzen halten.

Das Ergebniss der vorstehenden Untersuchungen in Kürze zusammengefasst, lautet: Färbung, Morphologie und Vor-

Digitized by Google

kommen von Mastzellen und „Clasmatocyten“ sind vollkommen übereinstimmend, jegliche Unterscheidung zwischen beiden bezw. Unterordnung der einen Zellenart unter die andere ist ungerechtfertigt.

In Betreff des Ursprunges der in Rede stehenden zelligen Elemente stehen sich einstweilen die Ansichten Ranvier's und Ehrlich's gegenüber; während der Erstere in ihnen aus den Blutgefässen ausgewanderte, später im Bindegewebe sesshaft gewordene und durch Wachsthum stark vergrösserte Leucocyten erblickt und, wie bereits angeführt, experimentell diese Auffassung begründen zu können glaubt, betrachten Ehrlich u. A. die Mastzellen vielmehr als modificirte Bindegewebszellen, welche aus demselben Bildungsmaterial hervorgehen, wie die übrigen Zellen des Bindegewebes. Wir müssen auf eine Entscheidung dieser difficilen Frage verzichten, da unsere Untersuchungen hierzu nicht ausreichen, doch sei hier eines von anderer Seite gemachten Versuches, über die Entstehung der Ranvier'schen Zellen Licht zu verbreiten, gedacht.

Marchand, welcher ihre Uebereinstimmung mit den Ehrlich'schen Mastzellen nicht erkannte, hat in mehreren Aufsätzen[1]) die Ansicht ausgesprochen, dass sie aus gewissen, frühzeitig bei Embryonen im Bindegewebe auftretenden, seiner Vermuthung nach aus der ursprünglichen Blut- und Gefässanlage herstammenden Zellen hervorgehen, welche Saxer[2]) als „primäre Wanderzellen“ beschrieben hat und denen dieser Untersucher zugleich die wichtige Rolle zuertheilt, während der Embryonalperiode eine Bildungsstätte für rothe sowohl als für weisse Blutkörperchen zu sein. Bei der Untersuchung des Netzes von Rinderembryonen, jungen Kaninchen und Meerschweinchen, sowie von Kindern aus den ersten Lebenswochen konnte Marchand verfolgen, wie jene von den sonstigen spindelförmigen Bindegewebs-

---

[1]) Marchand, Sitzber. d. Marburger Ges. f. Naturwiss. 1897, Nr. 6; idem. Verhandlg. d. Deutsch. Pathol. Ges., Bd. I, 1898. — [2]) Fr. Saxer, über die Entwickelung u. d. Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der rothen und weissen Blutkörper. Anatomische Hefte von Merkel u. Bonnet, XIX, 1896.

Digitized by Google

zellen differenten Zellen „kleinere Rundzellen mit rundem Kern ganz von der Beschaffenheit der Lymphocyten", theils grössere umschriebene Zellhaufen (Ranvier's „Taches laiteuses") oder kleine Gruppen in der Umgebung der Gefässe, theils schmale Zellreihen, welche die Gefässe begleiten, bilden oder auch zerstreut im Bindegewebe liegen und sich entweder zu rothen oder weissen Blutkörperchen umbilden oder zu langgestreckten spindelförmigen oder abgeplatteten Bindegewebszellen („vielleicht besonderer Art") werden, welche sich später als Adventitialzellen der Gefässe oder als frei im Netz liegende Zellen darstellen; in dieser schliesslich von ihnen erreichten Form identificirt sie Marchand mit den Ranvier'schen „Clasmatocyten", von denen behauptet wird, dass sie sich besonders schön am Netz jüngerer Thiere (Meerschweinchen und Kaninchen) nachweisen lassen.

Diese Annahme einer genetischen Beziehung zwischen „primären Wanderzellen" und „Clasmatocyten" scheint eine Unterstützung zu finden in gleichzeitig von Marchand mitgetheilten Beobachtungen über die bei experimentell erzeugten Entzündungen des Netzes sich abspielenden Vorgänge; diese liessen nämlich erkennen, dass, ebenso wie bei dem Embryo die „primären Wanderzellen" „Mutterzellen von Leucocyten" sind, bei der Entzündung die als Clasmatocyten angesprochenen Elemente „leucocytoide Zellen" produciren.

Dass diese in die wichtigsten und schwierigsten Probleme der normalen und pathologischen Histologie tief eingreifenden Angaben Marchand's bereits von anderer Seite einer Prüfung unterzogen worden, ist uns nicht bekannt, wohl aber liegen mehrere zustimmende Aeusserungen vor, welche erwarten lassen, dass sie bald auch in weiteren Kreisen Anklang finden werden. So hat Lubarsch[1]) geradezu die bei der Entzündung auftretenden „grossen (grosskernigen) leucocytären Wanderzellen" mit den „Clasmatocyten" identificirt und auch Borst[2]) spricht sich, auf die Autorität Marchand's sich berufend, für eine Identität der Saxer'schen „primären Wanderzellen" mit den „Clasmatocyten"

[1]) Lubarsch, Neueres zur Entzündungslehre. Deutsche medicin. Wochenschr. 1898, Nr. 32 bis 35. — [2]) Borst, Chronische Entzündung und pathologische Organisation in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allg. Path. u. pathol. Anat. IV, S. 500, 1899.

Digitized by Google

aus, scheint sogar zu der Annahme geneigt, dass aus ihnen bei der Entzündung nicht nur „leucocytoide Zellen", sondern auch rothe Blutkörperchen entstehen, ebenso wie nach Saxer die primären Wanderzellen des Embryo eine Quelle für die Bildung von weissen und rothen Blutzellen darstellen sollen[1]). Wir möchten es allerdings dahingestellt sein lassen, ob diese Auf-

[1]) Dass letztere Thatsache durch die Untersuchungen von Saxer, welche im Marchand'schen Laboratorium ausgeführt wurden, und durch die bestätigenden und ergänzenden Beobachtungen von Marchand selbst (vergl. auch Melissenos, Ueber Erythrocyten im grossen Netz, Anat. Anzeiger XV, Nr. 22, 1899) „sicher erwiesen" sei, wie Marchand angiebt, dürfte wohl nur die Minderzahl der Untersucher, welche auf diesem Gebiete der Histologie zu Hause sind und die Klippen desselben kennen, zu unterschreiben geneigt sein. Ich habe mich bisher wenigstens nicht von einer extravasculären Entstehung rother Blutzellen im Bindegewebe bei Embryonen und Neugeborenen überzeugen können, obwohl ich seit dem Erscheinen der vielcitirten Abhandlungen Schäfer's über die Blutbildung im Unterhautzellgewebe (Proceedings of the royal society 1874) und Ranvier's über die „cellules vasoformatives" des Netzes, welche gleichzeitig auch als Mutterzellen rother Blutkörperchen dargestellt werden (Archives de physiol. norm. et pathol. 1874, Traité technique d'histologie 1875), dieses letztere, für dergleichen Untersuchungen jedenfalls sehr günstige Object theils in frischem Zustande, theils nach vorhergegangener Fixirung und Färbung einer genauen Untersuchung sehr oft unterworfen und auch neuerdings dieselbe wiederholt habe. Auch die Schäfer-Ranvier'schen Angaben traten in sehr bestimmter Form auf und hatten sich gegenüber der von mir schon längere Zeit vorher aufgestellten, erst viel später zur Geltung gelangten Lehre von der Blutbildung im rothen Knochenmarke einer sehr verbreiteten Anerkennung zu erfreuen, als ich (Blutregeneration und Blutbildung, Arch. f. klin. Medicin III, 1882) auf die darin enthaltene irrthümliche Deutung der Befunde hinwies und später auch A. Spuler (über die intracelluläre Entstehung rother Blutkörperchen, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 40, 1892), unabhängig von meiner ihm, ebenso wie Saxer (l. c. S. 475), unbekannt gebliebenen Arbeit, der Opposition sich anschloss. Den Saxer-Marchand'schen Beobachtungen möchte ich entgegenhalten, dass drei Fehlerquellen von ihnen vielleicht nicht genügend berücksichtigt worden sind; erstlich ist es leicht möglich, dass bei der Beurtheilung der Lage der Zellen, ob intra- oder extravasculär, Täuschungen vorkommen; bei der Beschreibung seiner Fig. 8, Taf. XVII, in welcher ein in das Bindegewebe eingelagerter Zellhaufen mit einigen eingeschlossenen kernhaltigen rothen Blutzellen abgebildet ist, giebt Saxer zu, dass eine durch das Endothel gebildete Abgrenzung des Inhaltes eines Gefässes von den ausserhalb gelegenen Zellen „durch die ausserordentlich dichte Lagerung und intensive Tinction der betreffenden Elemente nicht immer leicht zu erkennen ist" (l. c., S. 373); ferner ist es recht schwer, sich vor kleinen, sei es spontan intra vitam oder auch bei der Präparation entstandenen Blutergüssen aus den so zarten embryonalen Gefässen zu schützen und die Möglichkeit auszuschliessen, dass extravasirte Blutkörperchen mit in loco

Digitized by Google

stellungen ganz im Sinne der Marchand'schen Darstellung sind oder theilweise aus einer missverständlichen Auffassung derselben hervorgegangen sind.

Inwieweit beruht nun aber letztere auf einer gesicherten Grundlage? Es scheint uns nicht zweifelhaft, dass die Beschreibung, welche Ranvier von seinen „Clasmatocyten" gegeben hat, in keiner Weise dazu berechtigt, eine Identität oder eine genetische Beziehung derselben zu den „primären Wanderzellen" Saxer's abzuleiten, jedenfalls bedarf es einer sehr weitgehenden Combination, um aus den Angaben, welche Marchand über die aus den „primären Wanderzellen" hervorgehenden Zellformationen gemacht hat, die „Clasmatocyten" Ranvier's herauszuerkennen. Wenn wir uns an die Beschreibung halten, welche Marchand in seiner ersten bezüglichen Publication (Marburger Sitzber. 1897) von jenen embryonalen Zellen im Netz jüngerer Thiere (zweiwöchentliche Kaninchen und Meerschweinchen) und eines kurze Zeit nach der Geburt verstorbenen Kindes giebt, so erinnert allerdings die Angabe über ihre langgestreckte, spindel- oder keulenförmige, bisweilen verästelte, später mehr abgeplattete Gestalt an die Clasmatocyten; das Vorhandensein der für letztere besonders charakteristischen Eigenthümlichkeiten des Protoplasma geht aber aus Marchand's Beschreibung nicht hervor. Vor Allem wird mit keinem Worte der den Clasmatocyten zukommenden specifischen Reaction auf basische Anilinfarben (Methylviolett), der intensiven Färbbarkeit durch dieselben und der Erscheinung der Metachromasie, Erwähnung gethan. Die Anwesenheit specifischer Granulationen in dem Protoplasma wird, wenigstens für

neugebildeten verwechselt werden; drittens aber bringen die Fixirungs- und Färbungsmethoden, deren sich Saxer bei seinen Studien mit Vorliebe bediente, den Uebelstand mit sich, dass die Unterscheidung zwischen farblosen und hämoglobinhaltigen Zellen nicht immer mit aller Sicherheit durchführbar ist. Nicht nur von mir, sondern auch von anderen Beobachtern ist schon mehrfach ausgesprochen worden, dass bei künstlichen Färbungen häufig nur ein sehr wenig auffälliger Farbenunterschied zwischen Lymphocyten und kernhaltigen rothen Blutzellen hervortritt, wenn der Hämoglobingehalt der letzteren ein geringer ist, es sich also um frühe Entwickelungsstufen rother Blutkörper handelt. Dass Saxer selbst sich in der Beurtheilung der von ihm im Bindegewebe vorgefundenen Zellen etwas unsicher gefühlt hat, dürfte vielleicht daraus zu entnehmen sein, dass er dieselben auf seinen zahlreichen Abbildungen fast durchweg als „Uebergangsformen" bezeichnet. E. Neumann.

Digitized by Google

das kindliche Netz, geradezu in Abrede gestellt, dagegen aber eine Vacuolisirung desselben als eine constante Erscheinung hervorgehoben und die Ablösung kleiner Fragmente des Zellkörpers von einem Durchbruche der Vacuolen abgeleitet, während Ranvier, dessen Untersuchungsmethode (Ueberosmiumsäure) gerade vorzugsweise geeignet erscheinen muss, ein solches Structurverhältniss zur Anschauung zu bringen, das Vorkommen von Vacuolen nur beiläufig, ohne besonderes Gewicht darauf zu legen, in seiner letzterschienenen Arbeit (l. c.) erwähnt und den Vorgang der Abschnürung vielmehr in ganz anderer Weise beschreibt, nämlich durch Einschnürungen und Bildung körnchenfreier zarter Verbindungsfäden, welche schliesslich verschwinden; dazu kommt, dass das oft wiederkehrende Bild einer Zerstäubung der Zellgranula auf weite Strecken hin unmöglich in einer Auflösung des Zusammenhanges durch Vacuolenbildung eine genügende Erklärung findet.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Marchand die von ihm mit den „Clasmatocyten" identificirten Zellen am schönsten bei jungen Thieren ausgebildet findet, Ranvier's Beobachtungen über Clasmatocyten sich jedoch auf erwachsene Thiere zu beziehen scheinen und in Betreff der Mastzellen Ehrlich's sogar von mehreren Untersuchern (Raudnitz l. c., Browicz l. c.) ausdrücklich angegeben wird, dass sie in früheren Lebensperioden spärlicher entwickelt sind; eine Angabe, die auch durch unsere Untersuchungen bestätigt wird.

Wenn bei diesen weitgehenden Differenzen zwischen „Clasmatocyten" und den Marchand'schen Zellen von einer Identität nicht die Rede sein kann, so liesse sich allerdings die Annahme einer genetischen Beziehung beider zu einander aufrecht erhalten, wenn der Beweis geliefert werden könnte, dass die letzteren, ihre ursprüngliche, von Marchand geschilderte Beschaffenheit aufgebend, später die Eigenthümlichkeiten der „Clasmatocyten" annehmen und alsdann unter dem gänzlich veränderten Bilde dieser Elemente uns entgegentreten; der Nachweis einer solchen im späteren Leben sich vollziehenden Metamorphose der embryonalen Elemente ist jedoch von Marchand nicht geliefert worden. Aus seinen Mittheilungen ist nirgends zu ersehen, welches das weitere Schicksal der von ihm als „Clasmatocyten" an-

Digitized by Google

gesprochenen embryonalen Zellen ist und ob sie sich überhaupt in späterer Zeit noch durch bestimmte Merkmale von den übrigen Bindegewebszellen des Netzes unterscheiden lassen. Die proclamirte Ansicht über die Genese der „Clasmatocyten" hat demnach vorläufig nur den Werth einer Vermuthung.

Es bleibt uns noch übrig, über einige Versuche zu berichten, die wir zur Controle der von Ranvier gemachten Angaben über das Verhalten seiner Clasmatocyten bei der Entzündung angestellt haben. Wir durften erwarten, diese durch ihre specifisch färbbaren Granulationen leicht kenntlichen Zellen auch in pathologisch verändertem Zustande so lange mit Sicherheit in dem Chaos der übrigen, bei der Entzündung auftretenden Zellen wiedererkennen zu können, als diese Granulationen sich in ihnen erhalten und ein untrügliches Unterscheidungsmerkmal dem Auge darbieten. Marchand's Beobachtungen über die Entstehung „leucocytoider Zellen" aus den Adventitialzellen der Gefässe und freiliegenden Zellen des Netzes haben wir nicht weiter verfolgt, da es uns, wie oben gesagt, nicht ersichtlich ist, inwieweit sich dieselben auf die „Clasmatocyten" sive Mastzellen oder vielmehr auf die anderen fixen Bindegewebszellen beziehen und da überdies die bekannten, bisher nicht überwundenen Schwierigkeiten bei der Untersuchung der letzteren ein eindeutiges Resultat nicht in Aussicht stellten. Dass wir uns bei den Controluntersuchungen lediglich unserer Methode mit polychromem Methylenblau und nicht des Verfahrens von Ranvier bedienten, ergab sich von selbst, nachdem wir die Ueberzeugung gewonnen, dass auf beiden Wegen dieselben Zellen zur Darstellung gelangen, auf ersterem aber mit viel grösserer Prägnanz als auf letzterem.

Die Experimente, welche Ranvier zu der Ansicht führten, dass ein grosser Theil der bei Entzündungen auftretenden Eiterzellen, vielleicht sogar die Mehrzahl derselben, aus seinen „Clasmatocyten" abstamme, indem diese Elemente zu dem ihnen von Ranvier zugeschriebenen ursprünglichen Zustande zurückkehren, zu Leucocyten werden und als solche sich durch directe Theilung vermehren, bestanden hauptsächlich in Injectionen einiger Tropfen schwacher Argentum nitricum-Lösungen (3 prom.) in die Bauchhöhle

Digitized by Google

von Säugethieren (Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen) und ebensolchen Injectionen in die retroperitonealen Lymphsäcke von Fröschen; bei ersteren wurde das Netz, bei letzteren die dünnen Peritoneallamellen, welche Lymphräume und Bauchhöhle scheiden, der Untersuchung unterzogen. Leider beschränkt sich die Beschreibung des Befundes auf einige kurze Sätze und enthält eigentlich nur zwei thatsächliche Angaben: 1. schon nach 24 Stunden sind die Clasmatocyten fast vollständig verschwunden, 2. es finden sich alsdann zahlreiche Uebergangsformen („toutes les formes intermédiaires") zwischen Clasmatocyten und leucocytären Zellen.

Was die erstere Behauptung betrifft, so stehen unsere Erfahrungen in einem entschiedenen Widerspruch zu derselben. Wir führen zunächst einige Experimente an, in welchen wir gleichfalls Silberlösungen zur Erregung einer Entzündung bei Fröschen benutzten:

1. Einer Rana esculenta werden 6 Tropfen einer $^1/_4$ proc. Silberlösung in die Peritonealhöhle injicirt, 28 Stunden später eine ebensolche Injection in den dorsalen Lymphsack gemacht; Tödtung des Frosches nach weiteren 20 Stunden. Zur Untersuchung gelangen verschiedene Theile des Peritoneum: Mesenterium, Membrana perioesophagea, parietale Peritoneallamelle zur Seite der Nieren, sowie die im subcutanen Lymphsack eingeschlossenen dorsalen Nervenfädchen. In allen diesen Theilen zeigen sich die Mastzellen wohlerhalten, an Zahl nicht geringer, als wir sie sonst unter normalen Verhältnissen gefunden haben.

2. Frosch, 5 Tage nach der Injection in die Bauchhöhle getödtet — im Peritoneum lässt sich eine numerische Abnahme der Mastzellen nicht feststellen, viele fallen nur auf durch ihre langgestreckte, schmale, oft unterbrochene Form, einige auch durch eine blassrothe (nicht rothe) Färbung der Körnchen; daneben zeigen sich zahlreiche Körnchenhaufen ohne sichtbaren Kern.

3. Frosch, Injection in die Bauchhöhle an zwei auf einander folgenden Tagen, Tödtung am dritten Tage. — Starke Injection des Peritoneum, Mastzellen in Mesogastrium, Mesenterium und Membrana retroperitonealis meistens gut erhalten, Zahl und Grösse vielleicht etwas verringert, die rothen Körnchen bisweilen nur auf die Zellenden beschränkt, viele Körnchen und Körnchenhaufen ohne deutliche Beziehung zu einem Kern.

4. Frosch, dem 48 Stunden, bevor er getödtet wird, einige Tropfen Silberlösung in die Bauchhöhle injicirt worden, zeigt im Peritoneum zahlreiche Mastzellen, jedoch, wie es scheint, kleiner und abgerundeter als normal, öfters haften den Kernen nur einzelne kleine Körnchenhaufen oder schmale Körnchenreihen an.

5. Frosch, Injection von Silberlösung in den dorsalen Lymphsack nach 20 Stunden zeigen sich in den Dorsalnerven zahlreiche, gut entwickelte

Digitized by Google

Mastzellen. Dasselbe Resultat ergeben zwei weitere Versuche, in welchen die Silberlösung 2 resp. 5 Tage im Lymphsack verweilt hatte.

Da die Nerven wegen ihres grossen Reichthums an colossal entwickelten Mastzellen uns ein besonders empfehlenswerthes Object darzubieten schienen, stellten wir ferner folgenden Versuch an:

6. Bei einer Rana temporanea durchschnitten wir subcutan den Nervus ischiadicus dexter und injicirten in die Wunde Silberlösung. Tödtung des Thieres nach 12 Tagen. Sowohl in dem centralen als in dem peripheren Nervenstumpf befinden sich reichliche Mastzellen, namentlich sind sie dicht gedrängt in dem Perineurium, ihre Zahl ist nicht geringer als in den oberhalb gelegenen Theilen des durchschnittenen Nerven und im unversehrten Ischiadicus, nur scheinen in den Stümpfen die kleineren und abgerundeten Formen vorzuherrschen.

Ueber die Wirkung des Cohnheim'schen Versuches auf die Mastzellen suchten wir ebenfalls durch einige Experimente Aufschluss zu gewinnen.

7. Einem curarisirten Frosche wird eine Darmschlinge aus der Bauchhöhle herausgezogen und 48 Stunden lang der Bauchwand aufgelagert. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau fiel im Mesenterium eine grössere Zahl von Mastzellen auf, die einen Theil ihrer Granula eingebüsst zu haben schien, man sieht in ihnen spärliche, weitläufige Granula, die auch nicht die gewöhnliche lebhaft rothe Farbe zeigen, sondern mehr röthlichviolett erscheinen; an anderen Mastzellen lässt sich eine theilweise diffuse röthliche Färbung erkennen, das Gros der Mastzellen hat jedoch ein vollständig normales Verhalten bewahrt.

8. Einem anderen Frosche wird zunächst eine Darmschlinge mit Mesenterium excidirt, darauf eine zweite Darmschlinge extra peritoneum gelagert. Tödtung nach 36 Stunden. Die Untersuchung auf Mastzellen ergiebt keinen auffälligen Unterschied zwischen normalem und entzündetem Mesenterium.

Hieran schliessen sich einige Experimente an Säugethieren, sowie unsere Beobachtungen über Peritonitis bei menschlichen Leichen an:

9. Einem Hunde wird bei Gelegenheit einer Pankreasexstirpation ein Stück des Netzes abgetragen. Polychromes Methylenblau ergiebt eine sehr schöne, intensiv hellrothe Färbung der Granula der sehr zahlreichen, mittelgrossen Mastzellen, welche theils rund, theils gestreckt und verzweigt sind und besonders dicht gedrängt im Verlaufe der Gefässe und in den sie begleitenden Fettläppchen lagern, ausserdem auch viele Körnchenhaufen ohne deutliche Beziehung zu Zellkernen. — 5 Tage nach der Operation ging das Thier an diffuser fibrinös-eitriger Peritonitis zu Grunde, eine auffällige Veränderung des Verhaltens der Mastzellen im Netz ist nicht zu constatiren.

10. Ein anderer Hund, an welchem dieselbe Operation ausgeführt worden, erlag bereits nach 2 Tagen einer eitrigen Peritonitis. Hier lässt sich ein gewisser Unterschied des (bei der Operation excidirten) normalen und post mortem untersuchten Netzes nicht verkennen; in letzterem erscheinen die Mastzellen zwar nicht geringer an Zahl, aber wie verkümmert,

Digitized by Google

viele sind ungewöhnlich klein (kaum 0,005 mm), ein sehr schmaler, häufig unterbrochener, den Kern nicht vollständig umgebender rother Körnchenkranz, bisweilen sogar nur einzelne, im Umfange des Kernes an einander gereihte Körnchen repräsentiren die Zellsubstanz, der hellblaue Kern hat die gewöhnliche abgerundete, hier und da eine eingeschnürte Form; die Zellen des normalen Netzstückes haben dagegen eine mittlere Grösse von 0,010 bis 0,012 mm und ihr Kern ist von einem dichtgedrängten Körnchenhaufen umgeben, die Zellen daher viel intensiver gefärbt.

11 bis 14. Bei einem Meerschweinchen, welches in Folge einer Laparotomie nach 5 Tagen starb, und bei drei Mäusen, welche eine Argentum nitricum-Injection in die Bauchhöhle erhalten hatten, waren die Mastzellen nach 12 Stunden resp. $3^1/_2$ und 5 Tagen, soweit sich ein Vergleich mit dem Befunde an gesunden Thieren anstellen liess, sowohl in Bezug auf ihre Zahl als in ihrer Beschaffenheit unverändert.

15. 19jähriger Mann, an frischer Perforationsperitonitis nach Typhus gestorben. Das Netz zeigt starke entzündliche Zellproliferation, Mastzellen sind zahlreich vorhanden, vielleicht etwas spärlicher und auch kleiner als normal, jedoch ist der Unterschied jedenfalls bei einem Vergleich mit dem nicht entzündeten Netz einer 22jährigen weiblichen Leiche nicht erheblich.

16. 24jährige Frau, Peritonitis recens post laparotomiam. Im Netz die Mastzellen anscheinend unverändert, ihre Kerne wie sonst rund oder nierenförmig, sehr zahlreiche typische Eiterzellen im Gewebe, welche absolut frei von Mastzellengranulationen sind.

17. 24jährige Frau an einer etwa 8 Tage alten Perforationsperitonitis gestorben; auch hier ein negativer Befund in Bezug auf die Mastzellen; starke Ueberschwemmung mit polynucleären Eiterzellen, welche sich nicht färben.

Ueberblicken wir die vorstehend beschriebenen Beobachtungen, so dürfte sich so viel mit voller Bestimmtheit ergeben, dass von einem fast vollständigen Verschwinden der Mastzellen aus den Geweben bei frischen, einige Tage oder Wochen alten Entzündungen, wie es von Ranvier behauptet wird, nicht die Rede sein kann; die Untersuchungen an Fröschen und Säugethieren incl. Mensch gaben in dieser Beziehung ein übereinstimmendes Resultat. Dass eine gewisse Verminderung ihrer Zahl stattfindet, können wir nicht ebenso sicher in Abrede stellen, halten es sogar nach einigen Befunden für wahrscheinlich, denn gewisse Veränderungen, die wir an ihnen wahrgenommen, deuten darauf hin und lassen auf eine eintretende Rückbildung schliessen. Wir legen namentlich Werth auf die an einem Hunde (Nr. 10) gemachte Beobachtung. Hier zeigt sich eine entschiedene Verkümmerung der Mastzellen, Verkleinerung mit bedeutender Ab-

Digitized by Google

nahme der specifischen, den Kern umgebenden Granula ist unverkennbar, ein weiterer Fortschritt in dieser Richtung müsste zu einer vollständigen Vernichtung der so ausserordentlich charakteristischen Eigenschaften der Mastzellen, wenn auch nicht zu ihrem wirklichen Untergange geführt haben.

Wie steht es nun aber nach diesen Resultaten mit der zweiten, von Ranvier hingestellten Behauptung, dass das Auftreten zahlreicher Uebergangsformen die Umwandlung der „Clasmatocyten" in Leucocyten oder Eiterzellen, welche sich später durch Theilung vermehren, beweise? Wir haben im Gegentheil an Stelle einer solchen progressiven Entwickelung der fraglichen Elemente nur regressive Veränderungen an ihnen feststellen können und halten die widersprechende Darstellung Ranvier's für irrthümlich. Würde sich eine solche Umwandlung wirklich vollziehen, so müsste man erwarten, dass, wenn auch die specifischen Granulationen aus den Zellen verschwinden und somit eine erhebliche Verkleinerung derselben zu Stande kommt, doch ihr eigentliches Protoplasma, ihre von diesen Granulationen freie Substanz an Masse zunimmt, wie es bei anderen Zellen im Zustande der Entzündung bekanntlich der Fall ist, und dass ihre Kerne charakteristische Veränderungen erleiden, denn zu einer richtigen Eiterzelle gehört die typische Polymorphie des Kerns; als Uebergangsformen müssten uns also an Granulationen verarmte und dadurch verkleinerte, übrigens aber protoplasmareiche Zellen mit charakteristisch veränderter Kernformation entgegentreten. Derartige Uebergangsformen existiren aber nicht, wir finden einerseits Mastzellen, von denen nichts übrig geblieben ist als der unveränderte Kern und ein kleiner, ihn umgebender Rest von specifischen Granulationen, andererseits polynucleäre Eiterzellen mit vollentwickeltem, von specifischen Mastzellengranulationen gänzlich freiem Protoplasma.

Was Ranvier als „formes intermédiaires" beschreibt und abbildet, können wir nicht als solche gelten lassen; hiernach würde der Uebergang der „Clasmatocyten" in Eiterzellen sich einfach dadurch bewerkstelligen, dass jene an Volumen verlieren und sich gleichzeitig abrunden. Nur die Mangelhaftigkeit seiner Untersuchungsmethode kann die Schuld daran tragen, dass der scharfsinnige Forscher dieser Täuschung sich hingab. Aus seinen

Digitized by Google

Abbildungen geht deutlich hervor, dass er mit seiner Methode eine distincte Färbung der Mastzellengranulationen, die nirgends (mit Ausnahme einer aus der Peritonealflüssigkeit von Triton stammenden Zelle) hervortreten, nicht erreicht, vielmehr nur eine diffuse röthliche Färbung der ganzen Zellsubstanz und zwar in gleicher Weise bei Leucocyten und bei „Clasmatocyten" wahrgenommen hat. Auf diese Weise mussten allerdings die Unterschiede zwischen beiderlei Zellen sich verwischen und kleine, abgerundete „Clasmatocyten" konnten leicht mit Eiterzellen verwechselt werden, namentlich wenn auf die Verschiedenheit der Kerne so wenig Gewicht gelegt wird, wie Ranvier es offenbar thut. Dasselbe ablehnende Urtheil müssen wir hiernach auch aussprechen über die „toutes les formes intermédiaires", welche Ranvier im normalen Netz der Amphibien findet und als Beweis dafür heranzieht, dass die „Clasmatocyten" aus emigrirten Leucocyten durch Wachsthum und Formveränderung hervorgehen, eine Annahme, die uns übrigens auch in dem von Ranvier[1]) ausgeführten Versuche, Clasmatocyten in vitro aus Leucocyten der Peritonealflüssigkeit des Frosches zu züchten, keine genügende Stütze zu finden scheint, da jedenfalls eine künstliche Erzeugung der specifischen Granulationen nicht gelungen ist.

Von Interesse ist es, dass bei Gelegenheit dieses Experiments aufs Neue von Ranvier die Thatsache festgestellt worden ist, dass die Leucocyten sich „par le mécanisme de la division directe" vermehren können. Seine Behauptung, dass auch die bei der Entzündung auftretenden Eiterzellen auf dieselbe Weise sich vervielfältigen, gewinnt hierdurch an Wahrscheinlichkeit, nur müssen wir nach dem oben Gesagten bezweifeln, dass aus den „Clasmatocyten" abstammende Zellen an dieser Proliferation sich betheiligen.

[1]) Ranvier, Transformations in vitro des cellules lymphatiques en clasmatocytes. Comptes rendus 1891, CXII, p. 688.

Königsberg i. Pr., 6. März 1901.

Digitized by Google

AUS DEM ANATOMISCHEN INSTITUT ZU KÖNIGSBERG I. PR.

ÜBER

SCHISTOSOMA REFLEXUM DES MENSCHEN.

EIN BEITRAG

ZUR

ENTWICKELUNGSMECHANIK UNTER NORMALEN UND PATHOLOGISCHEN VERHÄLTNISSEN

VON

DR. RICHARD ZANDER,

A. O. PROFESSOR UND PROSECTOR AM ANATOMISCHEN INSTITUT ZU KÖNIGSBERG I. PR.

(HIERZU TAFEL II.)

Digitized by Google

Digitized by Google

In der teratologischen Sammlung des anatomischen Instituts zu Königsberg wird seit alter Zeit [1]) eine menschliche Missbildung aufbewahrt, die Ectopie der Baucheingeweide und eine hochgradige lordotische Verbiegung des Rumpfes zeigt. Als ich sie vor nunmehr 14 Jahren neben anderen Präparaten mit Bauchdefecten, die ich in der Vorlesung über Entwickelungsgeschichte demonstriren wollte, genauer betrachtete, fiel mir nicht nur auf, dass sie sich von den übrigen Präparaten in mannigfacher Hinsicht und in sehr auffallender Weise unterscheidet, sondern ich wurde auch sehr lebhaft erinnert an die von His in seiner Anatomie menschlicher Embryonen [2]) abgebildeten und beschriebenen Embryonen mit tief eingezogenem Rücken und gestrecktem, nach abwärts gerichtetem (nicht nach vorn emporsteigendem) Beckenende. Ich habe seitdem alljährlich in meinen Vorlesungen diese Missbildung demonstrirt und auf die merkwürdige Aehnlichkeit

[1]) Das von C. E. von Baer angefertigte „Verzeichniss der pathologischen Präparatensammlung der königlichen anatomischen Anstalt zu Königsberg" führt im II. Bande unter Nr. 1403 B. die Missbildung als „Kind mit heraushängenden Baucheingeweiden" auf. In dem von Ernst Burdach geschriebenen systematischen Catalog ist sie (C. II, 77) als „Kind mit Prolapsus intestinorum" bezeichnet. In dem Accessionscatalog der angeborenen Missbildungen von August Müller ist sie (P. I. 96) als „neugeborenes Kind mit Prolapsus der Baucheingeweide und Rückwärtskrümmung der Wirbelsäule" eingetragen. In dem systematischen Catalog der angeborenen Missbildungen von August Müller ist sie (F. 17) als „Kind mit Bauchspalte etc." aufgeführt — von anderer Hand ist dahinter geschrieben: „Opisthotonus". Von G. Schwalbe ist sie als Bauchblasenspalte catalogisirt worden (Nr. 174 Accessionscatalog der Missbildungen). — Ueber die Herkunft der Frucht, über ihre Geburt und die Befunde bei derselben habe ich leider keine Angaben finden können. — [2]) Wilhelm His: Anatomie menschlicher Embryonen. Leipzig 1880 bis 1885. II. S. 36, 37 und Tafel I*, Fig. 6, Tafel IX; Figg. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 11; Tafel X (Normentafel), Figg. 1, 2, 3, 4.

Digitized by Google

mit jenen normalen Entwickelungsformen hingewiesen, kam indess nicht dazu, die Angelegenheit näher zu verfolgen. Da erhielt das Institut im vorigen Jahre von der Verwaltung des Königsberger städtischen Schlachthofes eine der interessanten Missbildungen des Kalbes, die Gurlt[1]) als Schistosomus reflexus bezeichnet hat.

Sie zeigte in Uebereinstimmung mit den von Gurlt u. A. beschriebenen Fällen folgendes Verhalten: Die Wirbelsäule des Kalbes ist derartig lordotisch verbogen, dass der Kopf dem Becken dicht anliegt. Gleichzeitig sind die Seitenwandungen des Rumpfes, anstatt ventralwärts gekrümmt zu sein, dorsalwärts umgebogen und zu einem Sacke verbunden, der Kopf, Extremitäten und Schwanz grösstentheils umschliesst. Die Innenfläche des Sackes und die in ihm gelegenen Körpertheile sind mit behaarter Haut bekleidet. Die Brust- und Baucheingeweide sind an der Aussenfläche des Grundes des Sackes befestigt.

Im Anschluss an die Untersuchung dieses Monstrums habe ich die Literatur der Defectbildungen der Bauch- und Brustwand studirt, indess keinen Fall gefunden, welcher mit der eingangs erwähnten menschlichen Missbildung vollkommen übereinstimmte. In der Sitzung der biologischen Section der physikalisch-ökonomischen Gesellschaft zu Königsberg vom 23. März 1900 habe ich gewisse Uebereinstimmungen dieser menschlichen Missbildung mit dem Schistosomus reflexus des Kalbes hervorgehoben und meine Ansichten über die Entstehung der beiden Missbildungen dargelegt.

Fortgesetzte Studien und vor Allem die sorgfältige Untersuchung der menschlichen Missbildung und die Vergleichung derselben mit anderen menschlichen Missbildungen mit Nabelschnurbrüchen und Bauchspalten, bezw. Brust-Bauchspalten haben weitere Beweise geliefert für die Richtigkeit der Ansichten, die ich in jenem Vortrage äusserte, und haben ausserdem mancherlei ergeben, was für die mechanische Erklärung nicht nur dieser Missbildungen, sondern auch normaler Entwickelungsvorgänge von Bedeutung ist.

---

[1]) E. F. Gurlt: Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haussäugethiere. II. Theil. Berlin 1832. S. 137.

Digitized by Google

Ich lasse den Bericht über die bisherigen Ergebnisse meiner Studien folgen.

Beschreibung der menschlichen Missbildung.

Allgemeines.

Die Frucht ist ungefähr in der Mitte des Rumpfes derartig rückwärts umgeknickt, dass der untere Theil des Rückens den oberen berührt und das Hinterhaupt der äusseren Fläche des rechten Oberschenkels anliegt. Der dadurch gebildete spaltförmige Raum zwischen Kopf und oberem Abschnitt des Rückens einerseits, rechtem Gesäss und unterem Abschnitt des Rückens andererseits ist an seinem Grunde seitlich durch die dorsalwärts anstatt ventralwärts umgebogene Leibeswand abgeschlossen. Es liegen der Scheitel 13,5 cm, der Steiss 5,7 cm, die Fersen 15 cm über dem tiefsten Punkte dieses spaltförmigen Raumes oder — was dasselbe ist — über der Einknickungsstelle des Rückens. Die Scheitel-Steisslänge der Frucht würde nach Ausgleichung der lordotischen Knickung demnach 13,5 + 5,7 = 19,2 cm, die Gesammtlänge (Scheitel - Sohlenlänge) 13,5 + 15 = 28,5 cm betragen.

Nach diesen Maassen zu urtheilen, würde die Frucht dem sechsten Monate angehören, indess ist sie sicherlich älter, da die Augenlider bereits vollkommen geöffnet sind. Gewiss ist aber die Frucht nicht ausgetragen, wie aus den oben (S. 153, Anm. 1) angeführten Bezeichnungen in den Catalogen hervorzugehen scheint, denn die Haut ist überall mit Lanugo bedeckt, die Nägel haben noch keinen freien Rand, die Gesichtshaut ist noch sehr runzlig.

Durch Zug an Kopf und Beinen kann der Knickungswinkel zwischen Ober- und Unterkörper von 0° auf 90° vergrössert werden; eine weitere Ausgleichung der Knickung ist nicht möglich.

Die Frucht ist auch um ihre Längsaxe gedreht, und zwar ist der Oberkörper gegen den Unterkörper nach rechts herum so weit gedreht, dass das Hinterhaupt auf der hinteren Fläche des rechten Oberschenkels liegt.

Entsprechend der Einknickung des Rückens ist die ventrale

Digitized by Google

Seite der Frucht in der Richtung vom Kopf zum Becken sehr stark convex gekrümmt. Die Bauchhöhle ist nicht geschlossen und die Baucheingeweide liegen frei zu Tage. Die Leber bildet den untersten Theil der Frucht, wenn dieselbe so gestellt wird, dass Kopf und Steiss nach oben gerichtet sind.

Die zusammengeknickte Frucht ist annähernd abgeplattet eiförmig gestaltet. Der Höhendurchmesser, vom Scheitel zum tiefsten Punkte der Leber gemessen, ist 18 cm, der grösste Tiefendurchmesser ist 15 cm, der grösste Breitendurchmesser 10 cm. Im Bereiche der Umknickungsstelle ist der Tiefendurchmesser der Frucht gegenüber dem Breitendurchmesser im Vergleich mit normalen Früchten sehr stark verkleinert. Bei der Missbildung verhalten sie sich wie 3,9 : 10, bei einer nahezu gleich grossen normalen Frucht wie 6,4 : 7,2.

Specielle Beschreibung.

Der Kopf ist wohlgebildet. Sein grösster Querdurchmesser liegt zwischen den oberen Rändern der Schläfenbeinschuppen; er ist 6,5 cm lang. Der Abstand zwischen Glabella und kleiner Fontanelle beträgt 8,5 cm. Die Haut ist überall völlig normal. Die Gesichtshaut ist fettarm, gerunzelt und mit Wollhaaren bedeckt. Die Haare der Kopfhaut sind ca. 1 cm lang. Die Lidspalte ist weit geöffnet; die Cilien ragen indess noch nicht hervor. Die Lider, die Lippen und die Ohrmuscheln sind normal gestaltet.

Der Kopf ist nach rechts und hinten geneigt und ruht auf der rechten Schulter und der lateralen Fläche des rechten Oberschenkels, ist jedoch in dieser Stellung nicht fixirt, sondern auf dem Halse normal beweglich.

Der Hals zeigt keine Abweichung. Sein Querdurchmesser beträgt 2,5 cm, sein Sagittaldurchmesser 3 cm.

Die Brust ist in erheblichem Maasse deformirt. Sie ist in sagittaler Richtung abgeflacht und in querer verbreitert, namentlich in ihrem unteren Abschnitte. Ihr sagittaler Durchmesser beträgt in der Höhe der Incisura jugularis des Brustbeines 3,6 cm, in der Höhe des Ansatzes des vierten Rippenknorpels an das Brustbein 4,2 cm, in der Höhe des Schwertfortsatzes 3,9 cm. Ihr

Digitized by Google

transversaler Durchmesser ist zwischen den Achselhöhlen 6,8 cm; die in der unteren Brustapertur seitlich am stärksten vorspringenden Punkte sind 9 cm von einander entfernt.

Die Höhendurchmesser der Brust sind durch die Missstaltung der Brustwände sehr stark beeinflusst. Die vordere Wand, die in querer Richtung annähernd normal gewölbt ist, ist in der Richtung von oben nach unten stärker als gewöhnlich gekrümmt und erscheint sehr niedrig, weil ihr unterer Abschnitt stark nach hinten, gegen den Rücken hin, umgebogen ist, so dass er nicht nach vorn, sondern nach unten, gegen die Leber hin, sieht. In der Mammillarlinie hat ihre rechte Seite eine Höhe von 2,3 cm, ihre linke Seite von 3,8 cm.

Die rechte Seitenwand, die in der Richtung von hinten und unten nach vorn und oben rinnenförmig vertieft ist, dadurch, dass ihr unterster Abschnitt nach oben, aussen und hinten aufgekippt ist, hat in der Axillarlinie, vom Acromion bis zum unteren Rande gemessen, eine Höhe von 3,2 cm. Die linke Seitenwand hat, entsprechend gemessen, eine Höhe von 5,3 cm; auch ihr unterster Abschnitt ist dorsalwärts umgebogen und bildet eine von hinten und unten nach vorn und oben verlaufende, freilich nur flache Rinne. Die oberen Abschnitte der beiden Seitenwände sind bedeutend verschmälert. Der Radius ihrer horizontalen Krümmung ist kleiner als unter normalen Verhältnissen.

Die hintere Wand der Brust wird durch die Linie, in der die Frucht zusammengeknickt ist, in zwei Abtheilungen zerlegt, in eine grössere, die den Spalt zwischen Ober- und Unterkörper von vorn her begrenzt, und eine kleinere, die an der hinteren Begrenzung des Spaltes Theil hat. Die Knickungslinie verläuft schräg. Sie beginnt links, 5,3 cm unterhalb der linken Schulterhöhe und endigt rechts, 3,2 cm unterhalb der rechten Schulterhöhe. Sie schneidet die Mittellinie in der Höhe des 8. und 9. Brustwirbels und geht links über die 10., rechts über die 8. Rippe hinweg. Es gehört somit links ein kleinerer Bezirk der hinteren Brustwand als rechts der hinteren Wand des Spaltes zwischen Ober- und Unterkörper an. Die erwähnten rinnenförmigen Vertiefungen an den Seitenwänden münden in das linke und rechte Ende der Knickungslinie ein. Die Bögen des 8. und 9. Brustwirbels sind vollständig ausgebildet, freilich

Digitized by Google

bedeutend schmäler als gewöhnlich. Weil ich die Frucht zu Demonstrationszwecken erhalten wollte, konnte ich das Verhalten der Wirbelsäule an der Knickungsstelle auf dem Medianschnitt nicht feststellen. Die Rückenfläche ist vollkommen platt und es wölbt sich die Wirbelsäule in der Mittellinie nur wenig über sie empor. In der Nachbarschaft der Umknickungslinie geht sie in einer Flucht in die rückwärts ausgebogenen Seitenwände über und bildet mit ihnen eine von links nach rechts concav ausgehöhlte Ebene. Der Querdurchmesser der Rückenwand der Brust beträgt beim Uebergange in den Nacken 3 cm, in der Höhe der Achselhöhlen 0,5 cm, an der Umknickungsstelle 8,5 cm.

Alle Theile des Brustkorbes sind ausgebildet. An den Wirbeln ist, soweit durch die Präparation von der Rückenfläche aus festgestellt werden konnte, nichts Abweichendes nachzuweisen, abgesehen von der erwähnten Verschmälerung der Bögen des 8. und 9. Rückenwirbels. Die Rippen sind vollzählig vorhanden.

Die Rippen der rechten Seite sind so stark kopfwärts emporgedrängt, dass sie einen rein horizontalen Verlauf haben. Die Knorpel der 3. bis 7. Rippe sind nicht aufwärts gebogen, sondern verlaufen horizontal, in gleicher Flucht mit den Rippenknochen zum Brustbein. Entsprechend der Abplattung des Thorax biegen die wahren Rippen in der Seitenwand nicht in einem flachen Kreisbogen, sondern in einem Spitzbogen um. Die falschen Rippen zeigen nicht die gewöhnliche Krümmung um die Kante; sie verlaufen von den Wirbeln aus anfangs in rein transversaler Richtung und biegen dann dorsalwärts um, so dass ihre Aussenfläche nicht convex, sondern leicht concav gekrümmt ist. Die Knorpel der 8., 9. und 10. Rippe liegen nicht in der Fortsetzung der Rippenknochen, sondern vor denselben, da sie an der Verbindungsstelle spitz umbiegen und sich medianwärts wenden. Ihre freien Enden verbinden sich unter einander und mit dem Knorpel der 7. Rippe in der üblichen Weise zum Rippenbogen. Der von den Knorpeln der 6. bis 10. rechten Rippe gebildete Abschnitt des Brustkorbes ist nach hinten und oben eingebogen und an das Zwerchfell herangedrückt. Da der rechte Rippenbogen gegen den Rücken hin gewandt ist, so erscheint er nicht als die untere Grenze des Brustkastens; diese wird vielmehr vorgetäuscht durch die die Haut vorbuchtenden Verbindungsstellen

Digitized by Google

der 6. bis 10. Rippe mit ihrem Knorpel. So erklärt sich die geringe Höhe der rechten vorderen Brustwand von 2,3 cm.

Die wahren Rippen der linken Seite sind weniger stark emporgedrängt, so dass die Knorpel der 5. bis 7. Rippe einen gegen das Brustbein aufsteigenden Verlauf haben. Ihre Krümmung um die Kante ist die gleiche spitzbogenförmige wie bei den rechten wahren Rippen. Die linken falschen Rippen verhalten sich wie auf der rechten Seite. Auch sie verlaufen von den Wirbeln aus zunächst rein transversal und biegen dann, aber etwas weniger stark, dorsalwärts um. Die Knorpel der 8., 9. und 10. Rippe stossen mit den Rippenknochen in spitzem Winkel zusammen und wenden sich medianwärts. Sie verbinden sich in regulärer Weise unter einander. Da die knorpeligen Abschnitte der 7. bis 10. Rippe nur unerheblich dorsalwärts eingebuchtet sind, erscheint die vordere Brustwand auf der linken Seite höher als auf der rechten.

Das Brustbein ist von oben nach unten stark convex gekrümmt. Der Schwertfortsatz ist nach hinten und unten gerichtet.

Die beiden Rippenbögen fassen einen Winkel von 155° zwischen sich.

Die Brusteingeweide weisen keine Abweichung auf.

Die Muskeln des Brustkastens verhalten sich normal. Das Zwerchfell ist nicht kuppelförmig gestaltet, sondern steigt in gleichmässiger Neigung von der vorderen Brustwand zur Rückwand hinab. Es zeigt nirgends eine Lücke. Seinem rechten vorderen Abschnitte liegt die zurückgebogene Brustwand von unten her an.

Die Haut des Brustkastens zeigt spärliche Wollhaare. An ihr ist nirgends etwas Pathologisches und Abweichendes zu bemerken.

Der Bauch ist nicht zur Höhle abgeschlossen. Die Eingeweide liegen frei zu Tage auf der ventralen Seite seiner Rückwand.

Die dorsale Seite dieser Rückwand, die zu Gesicht kommt, wenn das Becken hinabgezogen wird, verhält sich folgendermaassen: Der Bezirk zwischen der letzten Rippe und dem Darmbeinkamme ist erheblich verbreitert. In der Höhe der letzten Rippe beträgt die Breite 7,4 cm, bis zum oberen Beckenrande

Digitized by Google

nimmt sie bis 6,6 cm ab. Die rechte Seite ist nahezu 1 cm breiter als die linke. Die Wirbelsäule wölbt sich nur wenig hervor. Beiderseits von ihr ist die Rückenfläche in querer Richtung concav (statt convex) gekrümmt. Auf der breiteren rechten Seite ist die Aushöhlung etwas stärker als auf der linken Seite. Im Bereiche der oberen Beckenhälfte ist die Wölbung in querer Richtung geringer als bei normalen Früchten. Das Kreuzbein und die hinteren Ränder der Darmbeine treten deutlich hervor; gegen die Spina iliaca anterior superior hin ist die Fläche ganz leicht ausgehöhlt. Auch die Gesässgegend erscheint flacher als gewöhnlich, weil die Aftergrube und der After fehlen. An richtiger Stelle liegen die gut entwickelten äusseren Geschlechtsorgane, Scrotum und Penis. Vom orificium externum urethrae aus kann eine Sonde 2,7 cm weit in die Harnröhre eingeführt werden.

Zwischen den abducirten und rechtwinkelig flectirten Oberschenkeln und den im Knie spitzwinkelig gebeugten Unterschenkeln sieht man einen dreieckigen Bezirk der Bauchwandung, dessen Basis von dem Becken und den oberen Theilen der Oberschenkel bedeckt ist, und dessen Spitze den beiden einander berührenden Fersen anliegt. In der Abbildung (Taf. II) ist die Spitze ein wenig herabgezogen dargestellt, weil sie so deutlicher erscheint. Die Hautfläche des dreieckigen Bezirks ist dorsalwärts gekehrt, schaut also, wenn die Frucht sich in ihrer natürlichen zusammengeknickten Stellung befindet, nach vorn. Von der ventralen Fläche des kleinen Beckens ist dieser Bezirk durch einen quergestellten Spalt geschieden. Die Haut, welche die ventrale Fläche des kleinen Beckens bedeckt, biegt am Grunde des Spaltes in die Haut des dreieckigen Bezirkes um und liegt ihr dicht an. Vom Grunde dieses Spaltes ist die Spitze des dreieckigen Bezirkes 4,5 cm entfernt. Das Ende des Steissbeines überragt sie um 3,9 cm. Die Basis des dreieckigen Bezirkes hat eine Breite von 5 cm. Ihre Hautseite ist von links nach rechts convex gekrümmt. Ihre Seitenränder sind ventral- und medianwärts umgebogen.

Bei der Betrachtung der Frucht von der rechten Seite her, sieht man, dass im Bereiche des Bauches die Rückwand am Rande in spitzwinkeliger Kante nach vorn umbiegt. Diese Kante erstreckt sich von dem Punkte, wo der besonders stark vor-

Digitized by Google

springende 8. Rippenknochen die Haut der seitlichen Brustwand vordrängt, bis zur Spina iliaca anterior superior. Dem cranialen Bauchabschnitte fehlt eine eigentliche Seitenwand, denn die Rückwand biegt um die vorspringende Umbiegungsstelle der falschen Rippen in die Rippenknorpel herum sofort in die rudimentäre Vorderwand um. Im caudalen Bauchabschnitte kann als Seitenwand das Gebiet angesehen werden, das ventralwärts von der Seitenkante der Rückenfläche und der Leistenbeuge gelegen ist. Es hat die Gestalt eines sehr spitzwinkeligen Dreiecks. Die Spitze des Dreiecks liegt oben am Rippenbogen, die 2,3 cm breite Basis in der Höhe der Schambeinfuge. Die Seitenwand wendet sich von der Seitenkante der Rückenfläche ventral- und ein wenig lateralwärts und biegt mit abgerundeter Kante schliesslich medialwärts um. Unterhalb der Symphyse setzt sie sich ohne Grenze in den vorher geschilderten dreieckigen Bezirk der Bauchwand fort, der die Frucht über die Steissspitze hinaus verlängert.

Die linke Seitenwand ist viel besser ausgebildet. Wie die rechte Seitenwand ist sie durch eine Kante, die sich vom unteren Rande des Brustkastens zur Spina iliaca anterior superior erstreckt, von der Rückwand abgegrenzt. Sie wendet sich, wie jene, zunächst ventralwärts und ein wenig lateralwärts, biegt dann aber plötzlich dorsalwärts um und bildet so eine sagittal gerichtete Rinne. Der dorsalwärts gerichtete Theil der Seitenwand ist auf der medialen Fläche mit Haut, auf der lateralen mit Peritonäum bekleidet. Der freie Rand der linken Seitenwand erstreckt sich von der Mitte des unteren Randes der vorderen Brustwand in nahezu horizontaler Lage nach hinten, zwischen der ventralen Beckenfläche und dem oberen Theile der Beugeseite des Oberschenkels bis zur Spitze des die Frucht über die Steissspitze hinaus überragenden dreieckigen Bezirkes der Bauchwand. Er sieht direct nach oben, wenn der Kopf und Steiss der Frucht nach oben, die Leber nach unten gerichtet sind. Der dorsalwärts umgebogene Theil der Seitenwand erreicht seine grösste Breite da, wo die Knickungslinie zwischen Ober- und Unterkörper liegt. Sie beträgt 2,7 cm. Nach vorn und nach hinten wird er allmählich niedriger. Bevor er die Spitze des dreieckigen Bauchwandbezirkes in der Verlängerung der Frucht erreicht, erhebt er

Digitized by Google

sich zu einem gleichschenkeligen Dreieck, dessen lateral- und ventralwärts umgebogene [1]) Spitze mit einer Schnur umschlungen und jenseits derselben abgeschnitten ist. Es ist die durchschnittene Nabelschnur. Auf der Schnittfläche sind zwei grössere und dickwandige und ein kleineres, dünnwandigeres Gefäss inmitten des Gallertgewebes zu sehen, die beiden Arteriae umbilicales und die Vena umbilicalis.

Bei der Betrachtung der Frucht von der ventralen Seite aus ist von der Bauchwand nur ein 0,5 bis 0,7 cm breiter Streifen am rechten Rande zu sehen. Lateralwärts biegt er mit abgerundeter Kante in die Rück- bezw. Seitenwand um; seine mediale Seite ist frei und sieht wie glatt abgeschnitten aus. Im Bereiche des Rippenbogens nimmt der Streifen an Breite zu. Sein freier Rand umgiebt bogenförmig die Anheftungslinie der Leber am Zwerchfell und geht über die Mittellinie hinweg in den dorsalwärts umgebogenen Rand der linken Seitenwand über. Am linken Rande der Frucht sieht man die Innenseite der umgebogenen Seitenwand.

Die Haut der Bauchwandungen zeigt nichts Abweichendes. Sie ist überall mit Lanugo bedeckt.

Entsprechend der Knickung der Frucht zerfällt die ventrale Fläche der Rückwand der Bauchhöhle in einen cranialen und einen caudalen Abschnitt. Der craniale hat die Gestalt eines Trapezes, dessen kürzere parallele Linie oben, dessen längere parallele Linie unten, an der Umknickungsstelle, liegt. Er ist nach vorn gerichtet. Der caudale Abschnitt hat die Gestalt eines gleichschenkeligen Dreiecks, dessen Basis der Umknickungslinie entspricht und dessen Spitze über den Steiss der Frucht hinausragt. Er ist nach hinten gerichtet.

In dem cranialen Abschnitte fällt zunächst in die Augen die in hohem Maasse vergrösserte und abweichend gestaltete Leber. Der rechte Lappen hat die Gestalt einer rechteckigen Platte, die um die quere Axe gekrümmt ist, der kleinere linke Lappen

---

[1]) Ob diese Stellung bei der Conservirung entstanden ist, oder die natürliche ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Das abgeschnittene Ende der Nabelschnur kehrt, wenn es in die Höhe gehoben war, in diese Stellung von selbst zurück.

Digitized by Google

hat die Gestalt einer dreieckigen Platte. An beiden Lappen ist eine gewölbte und eine ausgehöhlte Fläche zu unterscheiden, die in abgerundeten Kanten zusammenstossen. Die hintere Fläche der normalen Leber fehlt; statt ihrer findet sich eine Kante, die ich „hinteren" Rand nennen will. Die dem vorderen Rande der normalen Leber entsprechende Kante will ich der Einfachheit halber mit dem gleichen Namen benennen, obgleich die Bezeichnung den Lagebeziehungen in dem Körper der Frucht nicht entspricht. In gleichem Sinne werde ich die Bezeichnungen vorn und hinten auch für die Orientirung auf der gewölbten und auf der ausgehöhlten Fläche der Leberlappen anwenden.

Der rechte Leberlappen ist 5,4 cm breit. Er ist um die quere Axe so stark gekrümmt, dass sein „vorderer" Rand unter dem „hinteren" Rande liegt. Der Abstand beider ist, direct gemessen, 7 cm, über die convexe Oberfläche hinweg gemessen 11 cm. Der „hintere" Theil der gewölbten Fläche ist nach oben gerichtet, der „vordere" nach vorn und unten. Die gewölbte Fläche überragt an der am stärksten vortretenden Stelle die vordere Fläche der Brust um 2 cm und liegt 5,8 cm vor der Rückwand. Die ausgehöhlte Fläche des rechten Lappens ist an der Leberpforte rechtwinkelig gebogen und zerfällt in einen „hinteren" Abschnitt, der nach unten gerichtet ist, und in einen „vorderen", der nach hinten sieht. Zwischen beiden und der Rückwand liegt die Hauptmasse der Darmschlingen. Die Dicke des rechten Lappens beträgt 2,4 cm und nimmt gegen die stumpf abgerundeten Ränder hin allmählich ab.

Der linke Lappen ist 4,9 cm breit. Seine gewölbte Fläche ist sowohl von links nach rechts, als von „vorn" nach „hinten" gleichmässig, aber nur schwach convex gekrümmt. Sie sieht nach vorn und links. Seine ausgehöhlte Fläche ist nach hinten gerichtet. Sie verdeckt den Magen und die Milz. Der grösste Abstand des „hinteren" Randes des linken Lappens von dem „vorderen" Rande ist 5,6 cm. Die Dicke des linken Lappens beträgt 1,1 cm; sie nimmt gegen die scharfen Ränder hin allmählich ab.

Auf der gewölbten Fläche findet sich eine tiefe sagittale Furche, die den rechten Lappen vom linken trennt. Die ausgehöhlte Fläche zeigt ausser der linken und rechten Fossa sagit-

Digitized by Google

talis und der quergestellten Porta hepatis noch mehrere ungewöhnliche Furchen und Einschnitte.

Die Leber ist an dem Zwerchfelle befestigt. Vom „hinteren“ Rande des rechten Lappens zieht ein queres Band (Ligamentum coronarium) zum Zwerchfell, welches oben und unten von Peritonäum bekleidet ist. Der „hintere“ Rand des linken Lappens ist nur an seinem rechten Ende durch eine Duplicatur des Peritonäums (Ligamentum triangulare) mit dem Zwerchfell verbunden; sonst ist er vollständig frei. Aus der hinteren Hälfte der Sagittalfurche zwischen rechtem und linkem Lappen wendet sich das Peritonäum von der gewölbten Fläche zum Zwerchfell senkrecht empor und bildet ein Aufhängeband der Leber (Ligamentum falciforme). Dieses verläuft nicht in der Medianebene, sondern beginnt hinten links von derselben und wendet sich nach vorn zu noch weiter links. Im ventralen Rande dieses Bandes steigt die Vena umbilicalis hinab und tritt von der gewölbten Fläche aus in die Leber ein.

Die Vena umbilicalis entsteht im oberen Theile des Aufhängebandes durch den Zusammenfluss der linken und rechten Vena umbilicalis. Die linke Umbilicalvene liegt in dem freien Rande der dorsalwärts umgebogenen Seitenwand des Bauches; sie tritt in sie kurz vor ihrem Ende in der vorher beschriebenen dreieckigen Erhebung ihres Randes von der Nabelschnur aus ein. Die rechte Umbilicalvene wendet sich von der Nabelschnur aus zunächst gegen die Spitze des dreieckigen Bauchwandbezirkes, der die Frucht über die Steissspitze hinaus fortsetzt, biegt hier nach der rechten Seite hinüber und verläuft im freien Rande der Bauchwand an der rechten Seite des Körpers aufsteigend und vor dem Ligamentum coronarium hepatis hinweg zum vorderen Ende des Ligamentum falciforme.

Der Magen liegt hinter dem linken Leberlappen. Seine Gestalt ist normal. Mit der Porta hepatis verbindet ihn in üblicher Weise das kleine Netz. Von seiner grossen Curvatur hängt der Netzbeutel herab.

Die Krümmungen des Duodenums, vor welchem die der Flexura hepatica entsprechende Umbiegungsstelle des Dickdarmes liegt, sind ausgebildet. Die Schlingen des Jejunoileum liegen rechts, grösstentheils in der Höhlung des rechten Leberlappens; links

Digitized by Google

von ihnen liegt der Dickdarm. Das Cäcum mit dem Processus vermiformis und das Colon ascendens hängen nach unten frei herab, mit dem Jejunoileum an einem gemeinsamen Mesenterium befestigt. Vor dem Duodenum ist dann die Umbiegungsstelle des Dickdarmes nach links befestigt. Der quer verlaufende Abschnitt, das Colon transversum, ist 2 cm lang. Darauf zieht der Dickdarm ca. 2 cm weit nach unten und bildet dann eine nach links gerichtete lange Schleife, die mittelst eines eigenen Mesenteriums befestigt ist. Diese biegt hinter dem Ausschnitt im vorderen Rande der Leber zwischen linkem und rechtem Lappen in das Rectum um. Das Rectum verläuft über die der Knickungslinie der Frucht entsprechende vorgewölbte Kante der Rückwand abwärts und verbindet sich ein wenig links von der Mittellinie mit der Wand der grossen cystischen Bildung, die den caudalen Abschnitt der hinteren Bauchwand bedeckt. Das Endstück des Rectums ist bis zu einem Durchmesser von 1,7 cm ausgedehnt, während es in seinem Anfangstheile einen Durchmesser von 0,5 cm hat. Weder der Dünndarm noch der Dickdarm sind irgendwo ausgedehnt. Beim Einschneiden entleert sich aus ihnen eine geringe Menge von Flüssigkeit.

Die normal gestaltete Milz liegt hinter dem Magen.

Das Pankreas, welches keine Abweichung zeigt, liegt an der hinteren Wand der Bursa omentalis.

Ein weites Foramen epiploicum (Winslowi) zwischen Ligamentum hepatoduodenale und Ligamentum hepatorenale führt in die Bursa omentalis hinein.

Auf dem caudalen Abschnitte der ventralen Fläche der Rückwand liegen dicht neben der Umbiegungsstelle die beiden Nieren zu den Seiten der Wirbelsäule. Ihre Grösse und Gestalt sind normal; ihre Lage ist insofern abweichend, als das untere Ende ihrer Längsachse lateralwärts gekehrt ist. Die Ureteren münden in die grosse cystische Bildung, die den ganzen übrigen Theil des caudalen Abschnittes der ventralen Fläche der Rückwand bedeckt. Entsprechend der Gestalt derselben ist die Cyste von platter, birnförmiger Gestalt. Sie hat eine Länge von 10 cm, an ihrem cranialen Ende eine Breite von 9 cm. Sie erstreckt sich bis zur Spitze des dreieckigen, das caudale Ende der Frucht überragenden Bezirkes der Körperwand. Die Tiefe ist nicht genau

Digitized by Google

festzustellen; doch lässt sich die ventrale Wand, freilich nur schwer, von der dorsalen 3 cm weit abheben. Die freie Wand der Cyste, die nach hinten sieht, ist sehr stark und unregelmässig gefaltet. Ihr Peritonealüberzug ist glatt und glänzend. In ihr craniales Ende münden in der Nähe der Seitenränder die Ureteren und links von der Mitte setzt sich das erweiterte Ende des Rectums an. Auf dem seitlichen Theile ihrer freien Wand liegen Hoden und Nebenhoden, links 2 cm, rechts 4 cm unterhalb des cranialen Randes. In dem caudalen Abschnitt der Cyste buchtet sich der mittlere Theil ihrer ventralen Wand zu einer spindelförmigen, dünnhäutigen Blase aus. Sie beginnt sehr spitz, 1,5 cm links von der Mittellinie, 4 cm von dem cranialen Rande entfernt, und erstreckt sich bis zur Spitze des dreieckigen, das Steissende überragenden Bauchwandbezirkes. Ihre Länge ist 7,5 cm, die am stärksten ausgebuchtete Stelle, die etwa in der Mitte liegt, hat einen Umfang von 5 cm. Die Wand der Cyste ist von sehr ungleicher Dicke. Am linken Rande erreicht sie eine Dicke von 1 cm; dicht daneben verdünnt sie sich auf 1 mm, an anderen Stellen hat sie eine mittlere Dicke. Es sind auf dem Durchschnitt der Wand drei Schichten zu unterscheiden, eine äussere peritonäale, eine mittlere muskulöse, von sehr wechselnder Stärke und eine innere, die Schleimhaut. Die Wand der vorgestülpten Blase ist dünn wie Seidenpapier. Die innere Oberfläche der Cyste ist unregelmässig gewulstet, zum Theil in gröbere und feinere Längsfalten gelegt, an anderen Stellen warzig. Vor der Beckenhöhle ist die dorsale Wand der Cyste trichterförmig eingezogen. Es gelingt nicht, vom Grunde dieser Einziehung aus mit einer Sonde nach der Urethra vorzudringen. Ebensowenig ist es möglich, eine Verbindung zwischen dem Lumen des Rectum und der Cyste aufzufinden. Dagegen lässt sich eine in die Ureteren eingeführte Sonde leicht in die Cyste hineinschieben.

Das Peritoneum parietale und viscerale ist durchweg glänzend. Verwachsungen, Verklebungen, Auflagerungen und Abweichungen von dem Normalen sind nicht nachweisbar.

Die Untersuchung der grossen Blutgefässe unterblieb, weil durch sie zu viel von den charakteristischen Eigenthümlichkeiten der Frucht verloren gegangen wäre.

Am Schultergürtel sind keine Abweichungen vorhanden.

Digitized by Google

Beide Arme sind vollkommen normal. In allen Gelenken sind die Bewegungen passiv in den normalen Grenzen ausführbar. Die Haut ist spärlich mit Wollhaaren bedeckt. Alle Finger sind wohlgebildet. Die freien Ränder der Nägel erreichen nicht die Fingerspitzen.

Der linke Oberarm ist im Schultergelenke leicht nach vorn gebeugt; er liegt der Seitenfläche des Thorax an. Der linke Unterarm ist gegen den Oberarm im Winkel von 45° gebeugt und so weit pronirt, dass er mit der radialen Hälfte der Beugefläche die vordere Brustwand berührt. Die Hand ist gegen den Unterarm rechtwinkelig volar-flectirt. Die Grundglieder des zweiten bis fünften Fingers sind im Metacarpophalangealgelenk gestreckt, die Mittel- und Nagelglieder sind gebeugt. Der Daumen ist leicht opponirt. Der radiale Rand der Hand ist gegen die vordere Brustwand gerichtet.

Der rechte Arm ist im Schultergelenk nach hinten gebeugt. Seine vordere Fläche liegt in der rinnenförmigen Vertiefung der rechten seitlichen Brustwand; seine hintere Fläche berührt die Vorderfläche des rechten Oberschenkels. Im Ellenbogengelenk ist der Arm nahezu rechtwinkelig gebeugt. In der Ellenbeuge liegt die scharfkantige Umbiegung der Rückwand des Körpers in die Vorderwand. Die Hand ist im Handgelenk so stark volarwärts gebeugt, dass die Fingerspitzen den Unterarm berühren. Der radiale Rand des Unterarmes und die Hand liegen in der Höhlung des rechten Leberlappens.

Das Becken ist wohlgeformt. Eine genauere Untersuchung der Beckenhöhle unterblieb, weil die Formverhältnisse der Frucht möglichst erhalten werden sollten.

Beide Beine sind vollständig normal. Die passive Beweglichkeit in den Gelenken ist in dem gewöhnlichen Umfange vorhanden. An der Haut, die mit Wollhaaren spärlich bekleidet ist, sind nirgends Abnormitäten wahrzunehmen. Die Nägel der wohlgestalteten Zehen sind sehr kurz.

Beide Oberschenkel sind im Hüftgelenk um die quere Achse rechtwinkelig gebeugt und gleichzeitig stark (bis zu einem Winkel von 115°) abducirt. Im Kniegelenk sind die Unterschenkel in einem Winkel von 45° gegen die Oberschenkel gebeugt. Die Fersen berühren einander. Die Füsse sind plantarwärts flectirt, einwärts

Digitized by Google

rotirt und supinirt (Pes varo-equinus) und liegen so, dass die rechte Fusssohle auf dem linken Fussrücken ruht. Die Aussenfläche des rechten Ober- und Unterschenkels liegt dem Hinterhaupte an, die Innenfläche dem Seitenrande des dreieckigen, über die Steissspitze der Frucht hinausragenden Bezirkes der Bauchwand. Die Aussenfläche des linken Ober- und Unterschenkels liegt frei, die Innenfläche liegt auf dem umgebogenen Rande der Seitenwand und drängt ihn von der Leistenbeuge lateral-ventralwärts weg.

Von den Eihäuten ist keine Spur vorhanden.

Wenngleich die Untersuchung der Missbildung nicht vollständig war, weil ich darauf Rücksicht nehmen musste, ihre charakteristischen Eigenthümlichkeiten zu erhalten, so ist doch alles für das Verständniss der vorhandenen Abnormitäten Nothwendige festgestellt.

Zusammenfassung und Deutung der Befunde.

Die Untersuchung hat ergeben, dass Kopf, Hals und Gliedmaassen der Frucht normal sind und nur der Rumpf missgebildet ist. Seine Wandungen sind um die Quer- und Längsachse der Frucht dorsalwärts, statt ventralwärts, gekrümmt.

In Folge der verkehrten Krümmung um die quere Achse ist die Frucht in der Höhe des 8. und 9. Brustwirbels so vollständig zusammengeknickt, dass die untere Hälfte des Rückens die obere berührt. Die Wirbelsäule zeigt trotz der hochgradigen Verbiegung nichts Abweichendes, abgesehen von einer Verschmälerung der Bögen der beiden an der Umknickungsstelle gelegenen Wirbel.

Der dreieckige Bezirk der Körperwand, der von der vorderen Beckenfläche aus über das Steissende der Frucht hinausragt, entspricht offenbar dem caudalen Abschnitte der vorderen und seitlichen Theile der Bauchwand normaler Früchte. Hätte dieser Bezirk sich um die quere Achse ventral-cranialwärts gekrümmt, so hätte er den caudalen Abschnitt der Bauchhöhle abgeschlossen. Seine Spitze, neben der die Nabelschnur inserirt, wäre dann an die Stelle zu liegen gekommen, wo normaler Weise sich der Hautnabel befindet.

Digitized by Google

Die verkehrte Krümmung um die Längsachse der Frucht kennzeichnet sich dadurch, dass nicht die Mittellinie der Rückenfläche, sondern ihre seitlichen Abschnitte am meisten dorsalwärts vortreten. Die Rückenfläche ist im Bereiche der falschen Rippen und bis zu den Darmbeinkämmen von links nach rechts concav, statt convex gekrümmt. Sie ist ausserdem bedeutend verbreitert, weil die Seitenflächen in geringerem oder grösserem Umfange in sie mit einbezogen sind. Es liegen daher die seitlichen Theile der Körperwand mehr dorsalwärts als unter normalen Verhältnissen. Auf der rechten Seite der Frucht sind die distalen Enden der knöchernen falschen Rippen stärker dorsalwärts umgebogen als auf der linken Seite. Nicht dorsalwärts gekehrt ist auf der rechten Seite der freie Rand der Körperwand, der ventral- und medianwärts umgebogen ist, in einer Breite von 0,5 bis 0,7 cm. Auf der linken Seite ist die dorsale Krümmung der Körperwand ausgeprägter, weil ihr freier Rand direct dorsalwärts umgekrämpt ist. Von dem Schwertfortsatze des Brustbeines erstreckt sich der umgekrämpte Rand der Körperwand über das Steissende der Frucht hinaus bis zu ihrem äussersten Ende. Aus dem Umstande, dass er am unteren Rande des Brustkastens von der ventralen Mittellinie ausgeht, erhellt, dass er dem unter normalen Verhältnissen ventralen Bezirke der Bauchwand entspricht.

Das obere und untere Ende des Rumpfes sind zwar an der Missbildung nicht direct betheiligt, indess doch in Mitleidenschaft gezogen, wenn auch nur in geringem Maasse. Der von den wahren Rippen umschlossene Brustabschnitt ist in sagittaler Richtung abgeplattet und in querer verbreitert; die entsprechende Rückenpartie ist deshalb breiter und flacher als bei den normalen Früchten, aber nicht concav gekrümmt, wie der Rest des Rückens. Auch der Beckenabschnitt des Rumpfes erscheint verbreitert trotz der normalen Beschaffenheit der knöchernen Theile, weil die bedeckenden Weichtheile stärker als bei normalen Früchten lateralwärts hervortreten.

Der Rumpf ist also an seinem cranialen uud caudalen Ende zu einem in sagittaler Richtung etwas abgeplatteten Rohre geschlossen, in seinem mittleren Theile stellt er eine Platte dar, die von links nach rechts und zwar auf der dorsalen Fläche

Digitized by Google

concav gekrümmt und in ihrer Mitte dorsalwärts zusammengeknickt ist.

Die Baucheingeweide liegen vollständig frei, weil die Bauchhöhle nicht zum Rohr geschlossen ist.

Die Leber ist abweichend gestaltet und stark vergrössert. Das Jejunoileum liegt rechts vom Dickdarm und der Endabschnitt des Darmes und des Urogenitalapparates zeigen mehrfache Missbildungen.

Die grosse Cyste, die den caudalen Theil der Rückwand und den über das Ende der Frucht hinaus verlagerten Theil der vorderen Wand der Bauchhöhle bedeckt, nimmt die Ureteren auf; an ihrer Oberfläche endet das Rectum; ihre dorsale Wand senkt sich trichterförmig in die Beckenhöhle hinein. Die Lage und die Beziehungen zu den genannten Organen nöthigen, wie mir scheint, zur Annahme, dass die Cyste die persistirende, stark ausgedehnte Cloake ist. Die Communication mit dem Rectum ist verloren gegangen. Die Abgliederung des Rectum und des Sinus urogenitalis ist nicht zu Stande gekommen. Der Penis mit der Pars cavernosa urethrae ist ausgebildet. Die Cloake communicirt nicht mit der Harnröhre. Auch die Bildung des Anus ist vollständig unterblieben. Die dünnwandige Blase, die sich aus der ventralen Wand der Cyste bis zu ihrer Spitze hin vorwölbt, ist der erweiterte Allantoisgang.

Von den sonstigen Befunden ist besonders hervorzuheben, dass beide Venae umbilicales erhalten sind. Sie verlaufen im freien Rande der Körperwand, die linke in dem dorsalwärts umgekrämpten Rande.

Neben diesen positiven Beobachtungen ist von grösster Bedeutung, dass keine Spuren von fötalen Erkrankungen nachweisbar sind. Insbesondere sei betont, dass die äussere Haut durchweg normal ist. Nirgends sind Narben, Verwachsungen, strang- oder fadenförmige Anhänge und Reste des Amnion vorhanden. Die vorspringenden Theile wie Nase, Ohrmuschel, Finger, Zehen, Penis u. s. w. sind wohlgebildet. Erwähnt sei auch, dass die bei Missbildungen mit abnormen Krümmungen des Rückens so ausserordentlich häufig sich findende Rhachischisis hier nicht besteht. Endlich sei auch nochmals erwähnt, dass die Baucheingeweide einen durchweg normalen Peritonealüberzug haben. Abnorme

Digitized by Google

Verwachsungen der Eingeweide und Spuren von etwaigen Verwachsungen mit den Eihäuten fehlen vollständig.

Systematische Stellung der Missbildung.

Die beschriebene Missbildung ist, wie eingangs [1]) bemerkt wurde, in den Catalogen als Bauchspalte bezw. als Bauch- und Blasenspalte aufgeführt. Die letzte Bezeichnung ist sicher unrichtig, da eine Blasenspalte nicht besteht.

Ist die Bezeichnung Bauchspalte berechtigt?

Als Bauchspalte bezeichnet man sowohl solche Fälle, in denen es nicht zu einem Abschluss der Bauchhöhle gekommen ist, als auch alle diejenigen Fälle, in welchen die Bauchwand ihre ursprüngliche häutige Beschaffenheit bewahrt hat und von den Eingeweiden vorgewölbt oder zu einem Sacke vorgebuchtet wird. Die letzteren sollten zweckmässiger Weise als Bauchbrüche, oder, wenn sie sich auf den Nabelring beschränken, als Nabelschnurbrücke von jenen Fällen geschieden werden, in denen die Bauchwandung theilweise völlig fehlt und darum eine wahre Bauchspalte vorhanden ist. Bei den Bauchspalten werden die vorgefallenen Eingeweide von einem Sacke umschlossen, der dadurch entsteht, dass das Amnion von dem Rande des Defectes zur Placenta hin umbiegt. Sie liegen im Exocölom. Wenn dieser Sack bei der Geburt zerreisst, liegen die Eingeweide vollständig bloss. Früchte mit grösseren Bauchbrüchen werden nur selten unverletzt geboren. Die Hüllen zerreissen häufig bereits während der Schwangerschaft und die Eingeweide, die bis dahin in dem Cölom lagen, schwimmen nun in der Amnionflüssigkeit. Bleiben die Hüllen bis zur Geburt unversehrt, so platzen sie dann wohl fast immer bei der Geburt. Alle Fälle, in denen die Eingeweide von einer Membran umhüllt werden, die in die Körperwand übergeht, sind als Bauchbrüche anzusehen.

Aus den Eihäuten wird immer festzustellen sein, um welche Art der Missbildung es sich handelt, denn bei den Bauchspalten fehlt die Nabelschnur, bei den Bauchbrüchen kann sie wohl sehr verkürzt sein, aber nicht fehlen.

---

[1]) S. 153, Anmerkung.

Digitized by Google

Bei der beschriebenen Missbildung liegen die Baucheingeweide vollständig bloss; von den Eihäuten ist nichts erhalten; aber ein Nabelschnurrest ist vorhanden.

Wegen des Vorhandenseins der Nabelschnur müsste die Frucht als Missbildung mit Bauchbruch bezeichnet werden, wenn sie nicht durch verschiedene Sonderheiten von derartigen Missbildungen unterschieden wäre. Dass die Eingeweide in einem vorgebildeten Bruchsacke, der nachträglich vollkommen zerstört wurde, gelegen haben, ist ausgeschlossen. Wird die Frucht von der Unterlage abgehoben, so hängen nur die Schlingen des Jejunoileum und das aufsteigende Colon an ihrem gemeinsamen, keineswegs verlängerten Mesenterium herab. Alle übrigen Organe sind an der Körperwand in der üblichen Weise befestigt. Dass die Leber so auffallend stark hervortritt, ist durch ihre Grösse und ihre Krümmung um die quere Achse bedingt. Ihre Befestigungen weichen nicht von dem Normalen ab. Die Eingeweide liegen bloss, aber sie sind nicht prolabirt und darum ist die alte Catalogisirung[1]) „Kind mit Prolapsus intestinorum" nicht genau.

Der auffälligste Unterschied von allen mir durch eigene Untersuchung oder aus der Literatur bekannten Fällen von Missbildungen mit blossliegenden Baucheingeweiden und lordotisch gekrümmter Wirbelsäule ist, dass die freien Ränder der Körperwand im Bereiche des Bauches nach der falschen Seite gerichtet sind. Die Rückenfläche, die auf Kosten der Seitenwand verbreitert ist, ist nicht convex, sondern concav gekrümmt; ihre seitlichen Ränder sind dorsalwärts gerichtet. Auf der linken Seite der Frucht ist der freie Rand der Körperwand direct dorsalwärts umgekrämpt. In der Verlängerung der dorsalen Fläche der Frucht über ihr caudales Ende hinaus liegt derjenige Theil der Körperwand, der bestimmt ist, den caudalen Abschnitt der Bauchhöhle vorn zu bedecken.

Die Körperwand ist in umgekehrter Richtung gekrümmt, wie gewöhnlich. Es besteht ein Zustand, wie er in höherem Grade bei Thieren beobachtet und als Schistosoma reflexum bezeichnet ist.

---

[1]) S. 153, Anmerkung.

Digitized by Google

Gurlt gab von dieser Missbildung, die er bei Kälbern wiederholt angetroffen hatte, folgende Beschreibung[1]): „Brust, Bauch und bisweilen auch das Becken sind in der Mittellinie gespalten und die Seitenwände nach oben umgeschlagen, entweder an einer oder an beiden Seiten; Wirbelsäule nach oben so zurückgebogen, dass Kopf und Schwanz sich berühren; Gliedmaassen und Kopf liegen zusammen; die Eingeweide sind vorgefallen."

Dass verschieden hohe Grade dieser Missbildung vorkommen, zeigten schon die ersten Untersuchungen von Gurlt[2]), und wurde später von Rebecca Halperin[3]), die in ihrer Dissertation zwei Fälle von Schistosoma reflexum vom Kalbe und einen Fall von der Ziege beschrieb, besonders betont.

Die hochgradigste Entwickelung dieser Missbildung beschrieb Lucae[4]). Der Kopf des lordotisch zusammengeknickten Kalbes lag auf der Rückwand des Beckens. Die Seitenwandungen des Rumpfes waren über den Rücken des Kalbes hinweg umgeschlagen und zu einem Sacke geschlossen, der mit behaarter Haut ausgekleidet war. Dieser Sack umschloss Kopf, Extremitäten und Schwanz. An seiner Aussenseite hingen die Organe der Brust- und Bauchhöhle.

Beim Menschen ist nach den Angaben von Halperin[5]) und Marchand[6]) noch kein Fall von Schistosoma reflexum beobachtet worden. Otto[7]), Förster[8]), Ahlfeld[9]), Guinard[10]) erwähnen in ihren bekannten Werken über Missbildungen das Schistosoma reflexum nicht. Auch in der casuistischen Literatur habe ich vergeblich nach einem Fall gesucht, der so aufzufassen

---

[1]) l. c., S. 137. — [2]) l. c., S. 138 bis 141. — [3]) Rebecca Halperin: Ueber die abnorme Krümmung der Wirbelsäule bei congenitaler Spaltbildung der Leibeswand. Inaugural-Dissertation. Bern (1890). — [4]) Joh. Christian Gustav Lucae: Ueber Schistosoma reflexum (Gurlt). Abhandlungen, herausgegeben von der Senckenbergischen naturforschenden Gesellschaft. IV. Band. Frankfurt a. M. 1862 bis 1863. S. 145 bis 160. 1 Tafel. — [5]) l. c., S. 9. — [6]) Marchand: Artikel „Missbildungen" in Eulenburg's Real-Encyklopädie der gesammten Heilkunde. III. Aufl., XV. Bd., 1897, S. 432 bis 596. — [7]) Otto: Monstrorum sexcentorum descriptio anatomica. Vratislav. 1841. — [8]) August Förster: Die Missbildungen des Menschen. Jena 1861. — [9]) Friedrich Ahlfeld: Die Missbildungen des Menschen. Leipzig 1880 bis 1882. — [10]) L. Guinard: Précis de Tératologie, anomalies et monstruosités chez l'homme et chez les animaux. Paris 1893.

Digitized by Google

wäre. Ich stehe indess nicht an, die beschriebene menschliche Missbildung als Schistosoma reflexum zu bezeichnen, weil die wesentlichen und charakteristischen Eigenthümlichkeiten dieser Missbildung, wenn auch nur in einem geringen Grade, hier vorhanden sind.

Sie stimmt mit den bei Thieren beobachteten Fällen darin überein, dass der Rumpf um die quere Axe und um die Längsaxe nach der dorsalen Seite hin concav gekrümmt ist, und dass der caudale Theil der vorderen Bauchwand über das Beckenende der Frucht hinaus dorsalwärts gebogen ist.

Die dorsale Umbiegung um die Längsachse ist freilich auf die Wand der Bauchhöhle und den Bereich der falschen Rippen beschränkt, während bei Kälbern gewöhnlich auch der craniale Abschnitt des Brustkastens mehr oder weniger vollständig umgekehrt und die Schambeinfuge gespalten ist. In der Sammlung des Königsberger anatomischen Instituts wird das Skelet eines Kalbes aufbewahrt, dessen ganzer Brustkasten umgekehrt ist. Bei dem Kalbsskelet, das auf der 25. Tafel des berühmten Atlas von Vrolik[1]) abgebildet ist, ist der ganze Brustkorb umgekehrt, die Schambeinfuge gespalten und die weit von einander abstehenden Schambeine sind seitlich umgebogen. Indess erreicht, wie vorher erwähnt wurde, die Missbildung bei Thieren nicht immer diesen hohen Grad und es würde nicht gegen die Auffassung der beschriebenen menschlichen Frucht als Schistosoma reflexum sprechen, dass hier die Missbildung einen noch niedrigeren Grad zeigt.

Beim Vergleich der menschlichen Missbildung mit dem Schistosoma reflexum des Kalbes, das ich frisch zu untersuchen Gelegenheit hatte[2]), fiel mir die verschiedene Grösse des Hautsackes auf der dorsalen Seite als sehr wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Präparaten auf. Indess lehrte eine nähere Untersuchung, dass dieser Unterschied zum Theil darauf zurückzuführen ist, dass die Rückenfläche des Rumpfes beim Kalbe im Vergleich zu der Seitenfläche sehr schmal ist, während beim Menschen das Umgekehrte der Fall ist. Entsprechend diesen Verhältnissen ist der Hautsack bei dem missgebildeten Kalbe

---

[1]) Vrolik, Tabulae ad illustrandam embryogenesin. Amsterdam 1849. — [2]) Siehe oben, S. 154.

Digitized by Google

tief und schmal, bei der missgebildeten menschlichen Frucht flach und breit.

Ein weiterer Unterschied ist, dass bei dem Kalbe die Wand des ganzen Brustkastens umgekehrt ist, bei der menschlichen Frucht nur die Wand des unteren Theiles desselben.

Die beiden Präparate zeigten im Uebrigen in allen wesentlichen Punkten eine vollständige Uebereinstimmung. Besonders hervorheben möchte ich, dass bei dem Kalbe derselbe Unterschied zwischen der linken und rechten Körperseite besteht wie bei der menschlichen Frucht. Auf der linken Seite ist die Körperwand bis zu ihrem freien Rande dorsalwärts gerichtet, auf der rechten Seite biegt ihr freier Rand lateral- und ventralwärts um.

Die beschriebene menschliche Missbildung ist nicht als Bauchspalte, auch nicht als Nabelschnurbruch anzusehen. Sie ist ein Schistosoma reflexum.

Versuch, die Entstehung der Missbildung zu erklären.

Mir sind aus der Literatur zwei Versuche, die Entstehung des Schistosoma reflexum zu erklären, bekannt.

Lucae[1]) glaubt, dass bei dem von ihm untersuchten Kalb die Spaltbildung und die Verwachsung der Bauchhaut auf dem Rücken „durch eine zu frühe Vereinigung der Kopf-, Schwanz- und Seitenkappe im Embryo“ veranlasst wurde. „Eine zu frühzeitige Verwachsung der Amnionfalten verhinderte die Vereinigung der Hornblätter und der beiderseitigen Hautplatten in der Nabelspalte.“ Er nimmt auch für die von Gurlt u. A.[2]) beschriebenen Fälle die gleiche Entstehungsweise an[3]), obwohl bei ihnen die über den Rücken emporgeschlagenen Seitenwände nach der Bezeichnung der Autoren durch eine Amnionbrücke zu einem Sacke verbunden waren. Ihm scheint jenes Stück Amnion, wiewohl es dünner als die Haut ist, „vollständig geeignet, . . . jene Umkehr des Körpers und jene Verdrehung der Extremitäten zu vollbringen“. Er bezweifelt übrigens, dass jene Haut wirklich den Namen Amnion verdiene. „Wenn auch das Amnion die Fortsetzung der Haut ist . . . ., so kann doch nur der Theil dieser

[1]) l. c., S. 155. — [2]) l. c., S. 138 bis 141. — [3]) l. c., S. 157.

Digitized by Google

Hautausbreitung den Namen Amnion erhalten, welcher durch den Nabelring vom Körper getrennt wird.“ In den von anderen Autoren beobachteten Fällen ist, seiner Ansicht nach, „das sogenannte Amnion nur eine mangelhaft entwickelte Körperhaut“, während in seinem Falle „diese schon vollkommen ausgebildet ist“. Er denkt sich, dass „der jenseits der Vereinigung der Haut liegende Theil zur serösen Hülle wurde und ein Amnion gar nicht zu Stande kam“.

Marchand[1]) schliesst sich der Auffassung Lucae's hinsichtlich dieses Falles vollkommen an. „Augenscheinlich“ — sagt er — „handelt es sich dabei um eine totale Bildungshemmung des Amnion, welches als solches gar nicht ausgebildet ist, anscheinend hat das Amnion in einem frühen Stadium, in welchem es noch auf den dorsalen Umfang des Embryo beschränkt war, die Beschaffenheit der Rumpfwand erhalten. In Folge dessen ist eine vollständige Umkehrung des ganzen Körpers eingetreten, dessen innere Fläche nach aussen und dessen äussere nach innen gelangt ist.“

Ich kann Marchand nicht zustimmen. Wenn das Amnion bereits in einem frühen Stadium die Beschaffenheit der Rumpfwand angenommen hätte, so wäre die Entwickelung der Frucht jedenfalls in hohem Maasse gestört worden. Marchand betont ja selbst[2]), welche schweren Folgen es hat, wenn schon in früher Zeit abnorme Engigkeit des Amnion eintritt, und führt[3]) auf eine mangelhafte Ausdehnung des Amnion in der Längsrichtung des Embryo diejenigen Fälle von Eventration zurück, welche mit Cranioschisis, umfangreicher Encephalocele posterior, Rhachischisis verbunden sind, Missbildungen, die bei Schistosoma reflexum nicht vorkommen.

In anderer Weise hat Rebecca Halperin die Entstehung des Schistosoma reflexum zu erklären versucht. Sie nimmt an[4]), „dass die Schistosomenbildung mit einer frühzeitigen Inversion des Embryo beginnt“, wie sie von His für menschliche Embryonen zuerst festgestellt worden ist. Wenn eine solche concave Einziehung des Rückens fixirt bleibt, so wird das Schistosoma reflexum zu Stande kommen. „Es ist“ — wie sie meint — „nicht undenk-

[1]) l. c., S. 557. — [2]) l. c., S. 461. — [3]) l. c., S. 556. — [4]) l. c., S. 18.

Digitized by Google

bar, dass die abnorme Biegung der Wirbelsäule vorübergehend im Embryonalleben mitunter zu Stande kommt, um ebenso wieder zu vergehen." Es ist „bei nicht prall gefüllter Dotterblase sehr wohl möglich, dass sich gelegentlich unter dem Einflusse der Contraction des Uterus auf rein mechanischem Wege eine Einbiegung des Embryo bildet". Die Rückkehr zur normalen Form wird nach der Ansicht von Halperin verhindert durch anomale Verbindungen der Leibeswand, sei es durch Verwachsung mit den Eihäuten, sei es durch Verlöthung sich berührender Körperstellen, vielleicht nach äusseren Verletzungen durch Druck auf die Uteruswand.

Gegen diese Erklärung hat sich Aschhoff[1]) ausgesprochen, weil bei Thieren physiologische Rückenkrümmungen gar nicht bekannt sind, es also auch keine Persistenz derselben geben kann. Er stützt sich auf die Angabe von Minot[2]), dass bis jetzt bei keinem anderen Wirbelthiere eine der Rückenkrümmung des menschlichen Embryo vergleichbare Erscheinung beobachtet worden ist. Kollmann[3]) erwähnt bei Besprechung der concaven Einknickung des Rückens, dass sie „nur menschliche Embryonen, soweit die Erfahrungen reichen, in solch hohem Grade durchmachen", giebt aber nicht an, ob niedere Grade derselben bei Thieren beobachtet sind. Meines Wissens sind Rinder- und Ziegenembryonen mit concav eingezogenem Rücken noch nicht beschrieben worden und die Ansicht Halperin's ist demnach eine vorläufig noch nicht durch Beobachtung begründete Hypothese.

Wenn Halperin abnorme Verwachsung der Leibeswand mit den Eihäuten und Verlöthung sich berührender Körperstellen als die Ursache bezeichnet, welche die Einbiegung des Embryo fixirt, so widerspricht das ihrer Angabe[4]), dass an ihren Präparaten alle complicirenden Missbildungen fehlen, dass alle nicht direct betheiligten Körpertheile vollständig normal gebildet sind.

---

[1]) Ludwig Aschhoff: Ueber das Verhältniss der Leber und des Zwerchfells zu den Nabelschnur- und Bauchbrüchen. Virchow's Archiv, 144. Bd., 1896, S. 511 bis 547 (S. 542). — [2]) Charles Sedgwick Minot: Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen. Deutsche Ausgabe von Sándor Kästner. Leipzig 1894. S. 51. — [3]) J. Kollmann: Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen. Jena 1898. S. 207. — [4]) l. c., S. 17.

Digitized by Google

Die menschliche Missbildung der Königsberger Sammlung habe ich, wie ich in der Einleitung schon bemerkte, seit 14 Jahren regelmässig in der Vorlesung über Entwickelungsgeschichte demonstrirt nicht nur wegen der hochgradigen Missstaltung, sondern auch wegen der auffallenden Aehnlichkeit mit Embryonen mit concav eingezogenem Rücken. Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, dass in diesem Falle die Missbildung dadurch entstand, dass die Frucht in dieser normaler Weise schnell vorübergehenden Körperstellung verharrte. Alle Abweichungen von dem Normalen lassen sich ungezwungen hieraus erklären. Fötale Krankheiten der Frucht und ihrer Hüllen haben nicht bestanden, und so ist denn das Bild der Entwickelungsvorgänge durch keine Complicationen getrübt.

Von den Embryonen mit concav eingezogenem Rücken, die His in der „Anatomie menschlicher Embryonen“ abbildet, ist es besonders der als Lg bezeichnete [1]), an den die Königsberger Missbildung in auffallendster Weise erinnert.

In dem cranialen Abschnitt bis zum Zwerchfell hin und am Beckenende bildet der Körper hier wie da einen geschlossenen Cylinder, in der Mitte aber eine offene, um die quere Axe gekrümmte Platte [2]).

Die concave Umbiegung des Rückens entspricht bei diesem Embryo dem 13. und 14. Urwirbel; bei der Missbildung verläuft die dorsale Umknickungslinie durch den 8. und 9. Brustwirbel, also ziemlich genau an der entsprechenden Stelle.

Der dreieckige Bezirk der Körperwand, der bei der Missbildung über das Beckenende hinausragt, entspricht in der Lage vollkommen dem Bauchstiel jenes Embryo. Wie dieser ist er auf der dorsalen Fläche mit Haut bekleidet, enthält in den Seitenrändern die Nabelvenen und auf der ventralen Seite den Allantoisgang, der, gleich der Cloake, cystisch erweitert ist. Dieser Hautbezirk, der zu den Seiten des Beckens in die seitliche Bauchwand übergeht und vor dem Becken in die vordere Bauchwand umbiegt, entspricht andererseits vollständig dem caudalen Abschnitte der vorderen Bauchwand. Der Bauchstiel entspricht demnach nicht nur der Nabelschnur, sondern dem caudalen Ab-

[1]) Vergl. Tafel IX, Figg. 1, 6, 7. — [2]) Vergl. His, l. c., S. 38.

Digitized by Google

schnitte der vorderen Bauchwand und der Nabelschnur. Bei der Zusammenkrümmung des Embryo um die quere Axe gelangt der Bauchstiel auf die Bauchseite der Frucht; sein proximaler Theil wird zur vorderen Bauchwand, sein distaler Theil wandelt sich dadurch zum Nabelstrang um, dass seine lateralen Abschnitte ventralwärts umbiegen und der Länge nach mit einander verwachsen; sein proximaler Theil schliesst das caudale Ende des Cöloms ab, sein distaler umschliesst die Fortsetzung der Leibeshöhle, die den Stiel der Nabelblase enthält.

Es ist noch nicht festgestellt, wie die concave Einziehung des Rückens der Embryonen in die convexe Krümmung übergeht. His[1]) nimmt an, dass sich der Uebergang der einen Form in die andere ziemlich rasch vollzieht, und ist geneigt, als deren Grundbedingung Spannungswirkungen des Amnion anzusehen. Welcher Art dieselben sind, führt er nicht aus. Aus den Figuren 1 und 2 auf Tafel IX der Anatomie menschlicher Embryonen von His möchte ich folgern, dass die concave Einziehung des Rückens der Embryonen nicht durch das Amnion erhalten wird, weil die Embryonen weder mit dem Kopf noch mit dem Steissende demselben anliegen. Ich habe bereits oben bemerkt, dass eine zu geringe Längsausdehnung des Amnion nicht als Ursache für das Entstehen des Schistosoma reflexum angesehen werden kann, weil die zerstörenden Folgen des Druckes sich geltend machen würden. Da der Kopf und das Becken sich bei dieser Missbildung in der Hauptsache normal entwickeln, kann die Zusammenbiegung der Frucht nicht durch eine Ursache bedingt sein, die den Kopf gegen den Steiss drängt. Die Fixirung des Oberkörpers gegen den Unterkörper muss vielmehr durch eine Ursache bewirkt werden, die nur auf den mittleren Theil des Rumpfes einwirkt und die übrigen Körpertheile unbeeinflusst lässt. Die Figuren 1, 2, 3, 7 und 10 der IX. Tafel in His' Anatomie menschlicher Embryonen zeigen, wie mir scheint, dass nur der Amnionsaum, d. h. die Linie, in der die Körperwand in das Amnion umbiegt, oder die Umbilicalvenen den oberen Theil des Rumpfes gegen seinen unteren Theil fixiren können.

Ich glaube, dass der Amnionsaum hierfür nicht in Betracht

[1]) l. c., II, S. 37.

Digitized by Google

kommt. Bei Embryonen mit concav eingezogenem Rücken ist der Amnionsaum kopfwärts von der Herzanlage[1]) oder an der Mitte der Pericardialplatte[2]) befestigt. Hätte bei unserer Missbildung der Amnionsaum die dauernde Fixirung des Oberkörpers gegen den Unterkörper bewirkt, so müsste auch der obere Brustabschnitt an der dorsalen Umkehrung betheiligt sein. Die concave Einziehung des Rückens erstreckt sich, wie besonders deutlich Figur 7 (Lg) zeigt, nur auf das Gebiet der Nabelvenen, vom Bauchstiel bis zum Septum transversum.

Wenn das Bauchstielende der Nabelvenen dadurch, dass die Steissspitze des Embryo sich emporkrümmt, ventralwärts verschoben wird, geht die concave Krümmung des Rückens in die convexe über, und die Nabelvenen stellen diesem Vorgange kein Hinderniss entgegen, wie sich leicht an einem einfachen Modelle veranschaulichen lässt. Wenn ich einen Cartonstreifen S-förmig krümme und die Krümmung durch zwei Fäden fixire, die an den Seitenrändern des oberen Schenkels des S und an dem Ende des unteren Schenkels befestigt werden, so bietet dies Modell die gleichen Verhältnisse hinsichtlich der Spannung und Fixirung, wie sie bei den Embryonen mit concavem Rücken bestehen. Ahme ich das Emporsteigen der Steissspitze dadurch nach, dass ich den unteren Schenkel des S nach links verschiebe, so gleitet der Cartonstreifen zwischen den beiden Fäden hindurch und nimmt eine convexe Krümmung an. Verkürze ich die fixirenden Fäden, so wird dadurch der Uebergang der concaven in die convexe Krümmung erschwert und bei fortschreitender Verkürzung schliesslich unmöglich.

Die Aufrichtung des Steissendes erfolgt dadurch, dass es in seinen dorsalen Theilen stärker wächst als in den ventralen, und in Folge dessen sich zunächst ventralwärts und dann cranialwärts wendet. Das Wachsen des Steissendes macht sich dadurch bemerkbar, dass hier neue Ursegmente auftreten. Bei dem 2,5 mm langen Embryo von Bulle Kollmann's[3]), dessen Körper noch

---

[1]) Vergl. His, l. c., Tafel IX, Figg. 2 (Sch.), 3 (BB). — [2]) ibid. Fig. 1 (Lg). — [3]) J. Kollmann, Die Körperformen menschlicher normaler und pathologischer Embryonen. Archiv für Anatomie und Physiologie. Anatomische Mittheilung 1889. Supplement, S. 105 bis 138.

Digitized by Google

gestreckt ist, sind 13 [1]) Ursegmente vorhanden. Der 2,15 mm lange Embryo Lg von His [2]) mit tief eingezogenem concaven Rücken besitzt 29 Ursegmente; der 3,2 mm lange Embryo BB von His [3]), dessen Rücken gleichfalls concav gekrümmt ist, zeigt 31 Urwirbel. Der jüngste Embryo mit cranialwärts emporgekrümmtem Steissende und convexer Rückenkrümmung, den His in seiner Normentafel [4]) abbildet, hat bereits 35 Urwirbel [5]).

Die concave Rückeneinziehung bleibt erhalten, wenn die Aufrichtung des Steissendes wegen mangelhaften Wachsthums desselben unterbleibt, und wenn die Nabelvenen im Vergleich zur Länge des eingezogenen Rückenabschnittes zu kurz sind. Der erste Fall trifft für unsere Missbildung nicht zu, denn das Becken hat normale Grösse und Gestalt. Es kann also nur in der Kürze der Nabelvenen die Ursache für die Entstehung des Schistosoma reflexum gesucht werden.

Die Nabelvenen haben sich bei der Missbildung in dem Zustande erhalten, wie er für die Embryonen mit concav eingezogenem Rücken charakterisirt ist. Sie gehen aus einem unpaaren Stamme hervor, treten aus dem Seitenrande des Bauchstieles in die seitliche Bauchwand, verlaufen ganz nahe an deren freiem Rande bis zum Zwerchfell, biegen hier gegen die Mittellinie hin um und senken sich dann von oben her in die Leber ein.

Bei Embryonen ist der Verlauf der beiden Nabelvenen vollkommen symmetrisch. Bei der Missbildung liegt die linke Nabelvene in dem freien Raume der dorsalwärts umgekrämpten linken Bauchwand, die rechte in dem ventralwärts umgebogenen Rande der rechten Bauchwand, weniger weit dorsalwärts als die linke Nabelvene. Das verschiedene Verhalten der freien Ränder der Körperwand auf der rechten und linken Seite und die davon abhängige Verschiedenheit der Lage der Nabelvenen erklären sich sehr einfach daraus, dass die Torsion um die Längsaxe, die bei allen Embryonen nach erfolgter ventraler Zusammenkrümmung des Körpers auftritt, hier zu Stande kam, ohne dass diese Zusammenkrümmung erfolgt war.

---

[1]) Kollmann giebt in seinem Lehrbuche der Entwickelungsgeschichte des Menschen, S. 198, 14 Ursegmente an. — [2]) l. c., Tafel IX, Figg. 6, 7. — [3]) l. c., Tafel IX, Fig. 9, 10. — [4]) l. c., Tafel X, Fig. 5. — [5]) l. c., I, S. 118.

Digitized by Google

Bei der Missbildung ist die Torsion des hinteren Körperabschnittes unterblieben. Das Steissende liegt darum nicht links neben dem Bauchstiele, sondern wie bei Embryonen mit concav eingezogenem Rücken auf der dorsalen Seite des Bauchstieles. Der vordere Körperabschnitt hat die übliche Drehung nach rechts durchgemacht [1]). Die linke Vena umbilicalis wird in Folge der Torsion stärker als die rechte angespannt und der mit ihr verbundene freie Rand der Bauchwand wird dorsalwärts emporgezogen. Auf der rechten Seite wird die Spannung der Vena umbilicalis geringer.

Nachdem der Uebergang der concaven Rückenkrümmung in die convexe ausgeblieben war, wurde für die weitere Gestaltung der Frucht das Verhalten des Amnion von ausschlaggebender Bedeutung.

Trotzdem von dem Amnion nichts erhalten ist, lässt sich doch mit ziemlicher Bestimmtheit angeben, wie es angeordnet war.

Bei Schistosoma reflexum des Kalbes ist mehrmals beobachtet worden, dass die dorsalwärts umgebogene Körperwand in das Amnion überging. Beide zusammen stellten einen Sack dar, der Kopf, Schwanz und Gliedmaassen umschloss. Auch bei unserer Missbildung hat offenbar das Amnion sich über der Rückenfläche zu einem Sacke geschlossen. Das Amnion inserirte an dem freien Rande der Körperwand: auf der linken Körperseite setzte es sich vom Schwertfortsatze an bis zur Spitze des Bauchstieles an den dorsalwärts umgekrämpten Rand der Körperwand an; auf der rechten Seite war es in der gleichen Ausdehnung an den medialwärts umgebogenen freien Rand der Körperwand geheftet. Ueber dieser Linie bildete es einen Sack, der den grössten Theil des Brustkastens, die Arme, den Hals, den Kopf, das Becken und die Beine umschloss, und dessen Boden von dem Rücken gebildet wurde.

Durch die Amnionflüssigkeit ausgedehnt, übte das Amnion auf die Anheftungslinie einen Zug aus und so entstand die concave Krümmung der Rückenfläche in querer Richtung.

Hätte sich das Amnion über den Anheftungsrand hinaus ventralwärts ausgedehnt, so wäre die Rückenfläche convex ge-

[1]) Siehe oben, S. 155.

Digitized by Google

staltet und die freien Ränder der Bauchwand wären ventralwärts gerichtet worden, wie das bei Bauchbrüchen und Bauchspalten der Fall ist.

Der Amnionsack kann nicht eng gewesen sein, weil die von ihm umschlossenen Körpertheile keine Zeichen von Druck erkennen lassen.

Da die ventrale Zusammenkrümmung, welche normale Früchte zeigen, in diesem Falle nicht zu Stande kommen konnte, so wurde auch das Amnion nicht, wie bei jenen, auf die Bauchseite herumgezogen. Die Baucheingeweide blieben deshalb unbedeckt und lagen frei in dem Exocölom.

Bei den Bauchspalten liegen die prolabirten Eingeweide zwar auch im Exocölom, doch sind sie vom Amnion, das in Folge der Zusammenkrümmung der Frucht auf ihre Bauchseite gerückt ist und sich zur Serosa hinüberspannt, wie von einem Rohre umschlossen.

Die verhältnissmässig häufig vorkommenden lordotisch zusammengekrümmten Missbildungen mit Bauchbrüchen und Bauchspalten dürfen nicht wie unser Schistosoma reflexum auf jene Embryonen mit concav eingezogenem Rücken zurückgeführt werden. Bei ihnen ist der Rücken in querer Richtung stets convex gestaltet, bei ihnen ist der freie Rand der defecten Bauchwand oder der Uebergang der Bauchwand in das Amnion stets ventralwärts gerichtet. In allen diesen Fällen ist die Lordose wohl nicht die primäre Missbildung.

Aschhoff[1]) hat die Ansicht ausgesprochen, dass die bei den Nabelschnur- und Bauchbrüchen beobachtete Einziehung der Lendenwirbelsäule auf eine Persistenz der Rückenkrümmung bei Embryonen mit zwei Kiemenspalten zurückzuführen sei. In den drei Fällen, von denen er annimmt, dass sie auf solcher Persistenz der Rückenkrümmung beruhen, lag Spina bifida vor. Die Verkrümmungen der Wirbelsäule waren offenbar pathologische, durch die Erkrankung der Rückenmarkshäute bedingte und können nicht der concaven Einziehung des Rückens der jungen Embryonen gleich gestellt werden. Letztere liegt nicht, wie Aschhoff annimmt, in der Lendenwirbelsäule, son-

[1]) l. c., S. 540.

Digitized by Google

dern ungefähr in der Mitte der Brustwirbelsäule. Bei unserer Missbildung liegt sie etwas tiefer, aber doch nahe der Mitte der Brustwirbelsäule.

Die bei der Beschreibung von Bauchbrüchen und Bauchspalten mit Lordose viel erörterte Frage, welche der beiden Missbildungen die primäre ist, oder ob beide eine gemeinsame Ursache haben, kommt für unseren Fall nicht in Betracht, denn darüber kann kein Zweifel bestehen, dass die Vereinigung der Bauchwände nicht zu Stande kommen konnte, weil die ventrale Zusammenkrümmung der Frucht unterblieb.

Ein eigentlicher Defect der Bauchwand ist nicht vorhanden. Es fehlten nicht, wie es auf den ersten Blick scheint, die ganze vordere Bauchwand und der grösste Theil der seitlichen, sondern sie sind in die abgeplattete verbreiterte Rückenfläche einbezogen. In der Höhe der Knickungslinie der Frucht hat die Rückenfläche eine Breite von 8,5 cm, der schmale Randsaum der rechten Seite misst 0,7 cm, der linke dorsalwärts umgekrämpte Rand 2,7 cm. Die Summe von 11,9 cm ist um 7 cm geringer als der Umfang einer normalen Frucht von gleicher Grösse an der entsprechenden Stelle. Es ist aber nicht zu vergessen, dass unter normalen Verhältnissen der Druck der wachsenden Baucheingeweide sicherlich die Bauchwand zu stärkerem Wachsthum veranlasst als hier, wo dieser Reiz wegfällt. In dem caudalen Theile der Bauchhöhle wäre der Verschluss durch den Bauchwandtheil des Bauchstieles ein vollkommener gewesen, wenn dieser in die richtige Lage gekommen wäre.

Der fehlende Verschluss der Bauchhöhle ermöglichte die Vergrösserung der Leber und verschuldete, dass der Dickdarm nicht die definitive normale Lage erhielt. Bei normalen Früchten wird der Dickdarm von den wachsenden Dünndarmmassen immer weiter nach oben emporgedrängt, so dass der Blinddarm bis nahe an die grosse Curvatur des Magens heranrückt. Dann wendet sich der Blinddarm längs der unteren Fläche der Leber nach rechts bis zur Niere und rückt von hier abwärts an seine definitive Stelle. Weil die vordere Bauchwand fehlte, wurde der Dickdarm von dem wachsenden Dünndarm nicht emporgeschoben, sondern blieb an seiner linken Seite liegen.

Digitized by Google

Die cystische Ausdehnung der Cloake und des Allantoisganges erfolgte, weil die Verbindung mit der Urethra verloren ging und sich kein After bildete. Der Grund hierfür dürfte in den abnormen Spannungsverhältnissen zu suchen sein, die im Bereiche der Cloake in Folge der abweichenden Lage der Theile sich geltend machten. Die Einmündung des erweiterten Endes des Rectum in die Cloake wurde wohl secundär verschlossen, als die Cloake sich in unregelmässiger Weise auszudehnen begann.

Digitized by Google

Digitized by Google

BEITRÄGE

ZUR

KNOCHENPATHOLOGIE.

VON

DR. M. ASKANAZY,

PRIVATDOCENT UND I. ASSISTENT AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT ZU KÖNIGSBERG IN PR.

(HIERZU TAFEL III, IV UND V.)

Digitized by Google

Digitized by Google

I.

Ueber Anschmelzung jungen Knochengewebes an todtes.

Als vor einigen Jahren (1895) die unter der Aegide F. Marchand's ausgeführte experimentelle Arbeit von Barth[1]) „histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen" erschien, wurde das Interesse der meisten Leser wohl durch die Feststellung erregt, dass die re- oder transplantirten Knochenstücke nahezu regelmässig zu Grunde gehen. Allein die Aufmerksamkeit jedes Lesers, der an Fragen der pathologischen Histologie Antheil nimmt, dürfte in gleichem Maasse durch die daselbst geschilderte Art erweckt sein, wie der todte Knochen von neuem ersetzt wird. Während man früher den typischen Vorgang, durch welchen todte Knochensubstanz der lebenden den Platz räumt, darin kannte, dass das abgestorbene Knochenmaterial auf dem Wege der lacunären Resorption mittelst Osteoclasten entfernt und dann frische Knochensubstanz ohne erkennbare genetische Beziehung zur alten von Osteoblasten aufgebaut wird, trat in den Versuchen Barth's neben dem eben genannten Modus eine neue Form des An- und Abbaues von Knochengewebe zu Tage. Diese Form war zwar schon gelegentlich vorher von Lannelongue und Vignal[2]) beobachtet und auch in entsprechendem Sinne wie von Barth gedeutet worden, hat aber eigentlich erst durch des letztgenannten Untersuchers Studien weitere Aufmerksamkeit zu erregen vermocht.

Während die Knochenzellen der re- und transplantirten Fragmente im Laufe der ersten Woche nach der Operation einen

[1]) Ziegler's Beiträge, Bd. XVII, S. 65 (1895). — [2]) Bull. de la Société de chir. 1882, p. 373.

Digitized by Google

fast vollständigen Untergang erfahren, und nur bei ganz jungen Thieren kleine Zellterritorien ihren Kernbestand und ihr Leben zu retten vermögen, beginnen sich gegen Ende der ersten Woche an die nekrotische Knochensubstanz lebende Knochenschichten anzulagern, in ähnlicher Weise, wie beim endochondralen Knochenwachsthum junge Knochensubstanz die verkalkte Knorpelgrundsubstanz umsäumt. Während sich nun auch in Markräumen und Gefässcanälen junge Knochenschichten unmittelbar den todten apponirt zeigen, verräth sich das Wesen des Vorganges mehr und mehr darin, dass sich hier kein einfacher Appositionsprocess abspielt, sondern „ein sehr merkwürdiger Substitutionsprocess", ein „schleichender Ersatz des todten Materials durch lebendes". Denn an vielen Orten weicht, ohne dass das classische Bild der Knochenresorption in die Erscheinung tritt, der todte Knochen dem neugeschaffenen, so weit, dass man späterhin nur noch central gelegene todte Knocheninseln im jungen Callusgewebe eingebettet findet, etwa ähnlich wie bei Rachitis und Osteomalacie die kalkhaltigen Centren der Bälkchen in osteoide Massen eingeschaltet liegen oder wie bei der enchondralen Ossification Reste verkalkter Knorpelgrundsubstanz in den jungen Knochenbälkchen eingemauert sind. Noch nach 106 Tagen fand Barth in einem replantirten Schädelstück kleine Inselchen kernloser Knochensubstanz.

Die Resultate dieser Untersuchungen sind in ihren wesentlichen Beobachtungen und Schlüssen durch die späteren Publicationen von Möller, Valan, Fischöder, Pascale, Marchand[1]), Zworykin[2]), Mertens[3]) bestätigt worden, nur J. Wolff und David[4]) treten für die ältere Anschauung ein, dass der ausgelöste Knochen nicht abstirbt, sondern eine Vita minima bewahrend, nach dem Eintritt besserer Ernährungsbedingungen wieder seine volle Vitalität erlangt. Ich habe die im Königsberger pathologischen Institute auf die Initiative Geheimrath Neumann's ausgeführten Untersuchungen von Dr. W. Braun und später von Dr. Fischöder, welche beide die Versuche

[1]) Verhandlungen d. D. Patholog. Ges. II, 1899, S. 368. — [2]) Wratsch 1898. — [3]) Exper. Beitr. zur Frage der knöchernen Deckung von Schädeldefecten. Diss. Königsberg 1900. — [4]) Vergl. bei Fischöder, Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 58, Heft 4.

Digitized by Google

Barth's mit technischem Geschick wiederholten und zu demselben Ergebniss kamen, wie jener Autor, mit verfolgt und ihre mikroskopischen Präparate kennen gelernt. Da zeigte sich denn in der That, dass die replantirten Schädelstücke fast gänzlich der Nekrose verfielen, dass sich junges Knochengewebe an die kernlos gewordene alte Knochensubstanz anbildete, und dass der junge Knochen allmählich an Umfang zunahm, während die Dimensionen des alten sich entsprechend verringerten. In einem Präparate Fischöder's zeigen sich aber noch 100 Tage nach der Replantation die abgestorbenen Knochenpartien stellenweise von beträchtlicher Grösse und von schmalen jungen Knochenschichten umsäumt, so dass der restlose Ersatz des todten Knochens durch lebenden geraume Zeit auf sich warten lässt, wie auch Fischöder und Marchand bemerkt haben. Pascale wird durch solche Bilder sogar zu der skeptischen Auffassung gedrängt, dass der Ersatz des alten Knochens durch neugebildeten recht unvollkommen wäre und Marchand entschlägt sich nicht der Vermuthung, dass bei älteren Thieren Theile des implantirten Stückes überhaupt nicht ersetzt, sondern im abgestorbenen Zustande von lebenden Knochen umschlossen bleiben.

Die Eigenart der Bilder ist so bemerkenswerth und das Wesen des Vorganges giebt so reichen Stoff zum Nachdenken, dass ich für die Folge bei der Untersuchung verschiedener pathologischer Knochenprocesse immer wieder auf sie fahndete und bald zur Ueberzeugung kam, dass dieser Process der unmittelbaren Verschmelzung jungen Knochens mit todtem Knochenmaterial auch in der Pathologie eine beachtenswerthe Stellung verdient. So soll denn zunächst eine Zusammenstellung einiger pathologischer Knochenprocesse gegeben werden, bei denen wir jenen oben skizzirten Bildern wieder begegnen, und dann versucht werden, wie weit es möglich ist, das Räthsel dieses „merkwürdigen" Substitutionsprocesses unserem Verständniss zu erschliessen.

Die Frage, ob analoge Processe von Knochenschwund und -neubildung auch unter den natürlichen Verhältnissen von Knochenleiden bei Menschen zu beobachten sind, ist nicht gleichgültig, da der Eingriff einer Knochenreplantation etwas künstliche Bedingungen schafft, welche sich unter natürlichen Umständen nicht leicht spontan einstellen. Ist es doch befremdend,

Digitized by Google

dass unter den keineswegs spärlichen Studien über die mikroskopischen Vorgänge an kranken Knochen früher von keiner Seite die Aufmerksamkeit auf Bilder gelenkt ist, die genetische Beziehungen zwischen jungem und todtem Knochenmaterial verrathen. Das Gegentheil erklärt zum Beispiel F. Busch[1]) ausdrücklich. Bei seinen experimentellen Untersuchungen über die durch Galvanokaustik der Markhöhle hervorgerufene Ostitis beobachtete dieser Autor, wie viele andere, Knochenneubildung an der Oberfläche des Knochens und in der Markhöhle. „Diese Knochenmassen," erklärt Busch, „finden sich regelmässig vor an der Innenfläche derjenigen Theile der Knochenrinde, welche belebt geblieben waren und sich entzündet hatten, nie dagegen in den Theilen, an welchen die inneren Lagen der Knochenrinde nekrotisch geworden waren."

Barth hegt bereits die Vermuthung, dass der von ihm bei der Knocheneinpflanzung geschilderte Process auch sonst in der menschlichen Pathologie eine weitere Verbreitung besitzen könnte, hat aber nur bei einem Präparate von Osteomyelitis am Humerus eines jungen Hundes analoge Bilder gesehen. Bezüglich der Befunde an Thieren kann ich ferner auf die mikroskopischen Resultate der im Königsberger pathologischen Institute ausgeführten Untersuchungen über Ostitis von Kurpjuweit[2]) hinweisen, der durch Kauterisation des Knochens bei Kaninchen Nekrose erzeugte, an die sich vom Periost, vom Mark und auch von den Havers'schen Canälchen aus junge Knochensubstanz anlagerte. Besonders an der myelogenen Knochenneubildung zeigte sich sehr schön, wie das Product der entzündlichen Knochenwucherung mit dem ertödteten Knochen verschmolz, während nach dem Markgewebe hin eine fortlaufende Schicht hoher Osteoblasten entwickelt war.

Auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie ist, soweit mir bekannt, bisher nur in einer im Ziegler'schen Laboratorium ausgeführten Arbeit von Kimura[3]) ähnlicher Befunde kurz Er-

---

[1]) Die Knochenbildung und Resorption beim wachsenden und entzündeten Knochen. v. Langenbeck's Archiv, Bd. XXI, Heft 1, S. 22/23 (S.-A.). — [2]) Vergl. Virchow's Archiv, Bd. 163, Heft 2, S. 287. — [3]) Histologische Untersuchungen über Knochenatrophie und deren Folgen etc. Ziegler's Beiträge, Bd. XXVII, Heft 2, S. 225.

Digitized by Google

wähnung gethan. Gelegentlich der Schilderung eines Falles von Coxa vara bei einer alten Frau beschreibt Kimura neben Erscheinungen von seniler Knochenatrophie und von Knochenneubildung Partieen (l. c., S. 238 und 244 u. ff., Taf. X, Fig. 3), in denen alte lamellöse Knochenbalken fast sämmtlich von neugebildeter osteoider oder verkalkter Knochensubstanz umsäumt und zwar meist durch scharfe lacunäre Linien getrennt sind. Im alten Knochen sind die Knochenkörperchen wie deren Ausläufer oft erweitert, die Grundsubstanz sieht besonders in der Umgebung der Knochenkörperchen körnig aus. Viele von den letzteren entbehren der Knochenzellen, sind leer oder enthalten eine körnige, protoplasmaartige Masse. An solchen Stellen sind die Lamellen mehr oder minder verwaschen, zeigt die Grundsubstanz der Balken sehr oft Zerklüftungen und öfters kleine vacuolenartige Bildungen. Derartige zur Nekrose zu zählende Veränderungen finden sich an Stellen des alten Knochens, die von jungen umgeben werden; Kimura meint nun, es sei wohl denkbar, „dass die ältere Substanz von der neugebildeten ringsum umschlossen, gedrückt, abgesperrt wurde, wie ein abgekapseltes Stück eines Gewebes, und so die Ernährung einbüsste, ferner dass die in der Ernährung so gestörte Substanz auch die Fähigkeit, die Kalksalze zu fixiren, verlor, und so zur Resorption vorbereitet wurde“ (l. c., S. 245). Am deutlichsten zeigten sich diese Veränderungen an den Stellen der regsten Knochenneubildung.

Man kann indessen darüber zweifelhaft sein, ob die regressiven Processe am alten Knochen nicht doch eine andere Ursache haben, etwa direct vom Grundleiden abhängig sind, zumal die jungen, zuerst schmalen und auch noch weicheren Knochensäume auf den alten festen Knochen sonst kaum einen so vernichtenden Druck auszuüben pflegen. Schliesst man sich der Deutung des Autors an, so nimmt das hier beobachtete Nebeneinander absterbender und neugeschaffener Knochenmasse eine andere Stellung ein als in den Bildern der Knochenreplantation. Denn bei dem letzteren Vorgange stirbt der wieder eingepflanzte Knochen ab, weil er aus seinem organischen Zusammenhang gelöst war, und erst dann bilden sich zu seinem Ersatze junge Knochenschichten an, während bei „Ostitis deformans“ nach Kimura's Interpretation die rasche Bildung jungen Knochengewebes den

Digitized by Google

alten zum Absterben bringen soll. Jedenfalls dürfte sich auch hier eine Substitution des alten Knochenmaterials durch neues vorbereiten.

Die Darstellung unserer Beobachtungen über Apposition junger Knochenschichten an abgestorbene Knochensubstanz sollen mit der Schilderung der Vorgänge begonnen werden, die sich an

Amputationsstümpfen von Knochen

wahrnehmen lassen. Zwei einschlägige Befunde mögen hier ihren Platz finden.

Fall I. Präparat eines Rippenstumpfes, aus der Resectionswunde einer Thoracotomie stammend, die wegen eines Empyem gemacht wurde. Am mikroskopischen Rippenquerschnitt fällt bei ganz schwacher Vergrösserung auf, dass im Umfange der Rippe junge, dunkler gefärbte Osteophyten der Corticalis auflagern, welch' letztere an einzelnen Stellen durchbrochen und von einem Geflecht junger Knochenbälkchen überbrückt erscheint. An anderen Stellen besteht das Osteophyt nur aus einzelnen Bälkchen oder fehlt noch völlig. Ausserdem zeigt sich bei der nämlichen schwachen Vergrösserung eine Erweiterung der Markräume, die manchmal nach Zerstörung der Rindenschicht bis zu den periostalen Osteophyten reichen. Weiter sieht man, dass die einzelnen, die Markräume trennenden Spongiosabälkchen vielfach von einem jungen Knochensaum umsponnen sind, und dass sich in einzelnen weiten Markräumen auf diesen Knochensäumen ein neues myelogenes Knochengeflecht aufbaut. Endlich ist schon jetzt zu bemerken, dass die Havers'schen Canäle der Corticalis dilatirt und mit buchtiger Umrandung versehen sind. Bei stärkeren Vergrösserungen ergiebt sich, dass fast der ganz alte Knochen im Bereiche der Schnitte necrotisch ist. Nur an einzelnen Partieen der Corticalis und an kleinen Flecken der Spongiosabälkchen sind noch gut gefärbte Knochenzellen sichtbar, sonst zeichnet sich das alte Knochengewebe durchgehends durch leere Knochenhöhlen aus, an seiner Grundsubstanz ist die lamellöse Schichtung mehrfach noch deutlich, stellenweise eine grobe Felderung durch blau gefärbte „Kittlinien" hergestellt. Die Havers'schen Canälchen sind in alten Knochen theils nicht dilatirt, ihr Inhalt körnig, kernlos oder mit einem wohlerhaltenen Blutgefäss nebst einigen Zellen erfüllt, theils ausgeweitet, mit lacunären Rändern und einem den Markräumen entsprechenden blutreichen Inhalte versehen.

Wiederholt sind in diesen Lacunen des abgestorbenen Knochens charakteristische Riesenzellen anzutreffen. Meistentheils hat sich aber, wie schon bei schwacher Vergrösserung auffiel, junge Knochensubstanz unmittelbar an den alten todten Knochen angelegt. Auf der Oberfläche der Corticalis, in den Havers'schen Canälchen und Markräumen ist dann die Resorption durch Osteoclasten nicht weiter fortgeschritten, sondern sogleich eine Bildung junger Knochenschichten eingetreten, die in ganz scharf ge-

Digitized by Google

zeichneter, oft leicht welliger Grenzlinie mit dem todten Knochen in innigste Berührung treten. Ein Zweifel an der Natur des angelagerten Knochens als neugebildeten ist nicht möglich. Das junge Knochengewebe besitzt eine homogene, in Hämatoxylin prononcirt blau gefärbte Grundsubstanz, seine Knochenhöhlen sind weiter, seine Knochenzellen grösser, dichter gestellt, mit deutlicherem Protoplasma und grösserem, oft etwas blasser tingirtem Zellkern ausgestattet. Hat sich bereits ein Netz neuer Knochenbälkchen entwickelt, so erscheinen die Bälkchen schmal. (An der Oberfläche der Rippe sind die Osteophyten ebenso wie das in ihren Maschen gelegene Gewebe nekrotisch, was wohl mit den Verhältnissen der Thoracotomiewunde zusammenhängt.) An der Grenze der todten und jungen Knochensubstanz liegen keine Osteoblasten, sondern ist nur hier und da eine junge Knochenzelle zu sehen, die nach dem todten Knochenbezirk eben noch einen Saum frisch gebildeter Grundsubstanz erkennen lässt. Andererseits findet sich auch einmal eine Knochenzelle (vergl. Taf. III, Fig. 1), die in einer von neuer und alter Grundsubstanz begrenzten Höhle liegt. Oft findet man in weiten Gesichtsfeldern keine lebende Zelle inmitten der Grenzlinie des todten Knochens gegen den lebenden. Zweimal zeigten sich nahe der Grenze zwei von einander getrennte Knochenzellen in einer gemeinsamen Knochenhöhle. Auch nach den Markräumen hin sind übrigens die jungen Knochenschichten von keinem Osteoblastenlager bedeckt.

Fall II betrifft wieder den Amputationsstumpf einer Rippe nach Thoracotomie wegen Empyem. Der Patient ist am 17. Tage nach der Operation gestorben und der Rippenstumpf nach dem Tode entnommen. An dem mikroskopischen Längsschnitt durch die Rippe erkennt man auf den ersten Blick eine sehr erhebliche Ausdehnung der Markräume, die nur durch spärliche, ziemlich parallel verlaufende Spongiosabälkchen getrennt werden und beiderseits eine continuirliche Begrenzung durch die ungleich breite Corticalis erfahren. Auf der Aussenfläche der Rippe erhebt sich ein sehr umfangreiches Osteophytengeflecht, welches an einer Stelle aufhört, wo die verschmächtigte Rindenschicht innen und aussen unregelmässig lacunär begrenzt ist. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass die alte Knochensubstanz des Rippenstumpfes, Corticalis wie Sprongiosareste nekrotisch geworden sind. In der Rindenschicht sind die Knochenhöhlen leer, seltener von einer Knochenzelle mit blassem Kern eingenommen, erscheint die Grundsubstanz nur noch stellenweise deutlich lamellös gebaut, sind die Havers'schen Canälchen mit einer körnigen Gerinselmasse und mehr oder weniger reichlichen multinucleären Leukocyten erfüllt und enthalten nur vereinzelte perforirende Gefässcanäle, Blutgefässe und lebende Gewebszellen. Nahe am Amputationsrande, wo die Corticalis aussen und innen mit tiefen Gruben versehen ist, liegen reichliche Osteoclasten in den Lacunen. Wo die Erscheinungen der lacunären Resorption an der Corticalis aufhören, hat sich junge Knochensubstanz — vornehmlich an der äusseren Oberfläche — unmittelbar an die alte todte angebildet. Hier ist die äussere Begrenzungslinie des alten Knochens manchmal so buchtig und zackig, dass an ihrer ursprünglichen Natur als lacunäre Resorptionsgrenze kaum zu zweifeln ist. Nur ganz vereinzelt liegt ein perforirender Gefässcanal im todten Knochengewebe nahe der Grenze nach der jungen Knochenschicht, an die sich

Digitized by Google

direct das periostale Osteophyt anschliesst. — Auch die Reste der alten Spongiosa sind nekrotisch, ihre Knochenhöhlen leer oder mit einer bläulich gefärbten Stelle an der Innenwand der weit erscheinenden Höhle versehen, in der man den abgeplatteten, geschrumpften Rest des Knochenzellkerns vermuthen dürfte. An diesen todten Spongiosabälkchen bestehen stellenweise die Vorgänge der lacunären Einschmelzung fort, daneben hat sich reichlich neues Knochenmaterial apponirt, das sich manchmal als junges Knochengeflecht in die weiten Markräume fortsetzt. Bisweilen ist das Ueberbleibsel des abgestorbenen Spongiosabalken völlig in junges Knochengewebe eingemauert, oder es findet sich an der einen Seite des Bälkchens lacunäre Resorption mittelst Osteoclasten, an der anderen Knochenapposition mittelst Osteoblasten. Selbst an der nämlichen Seite eines längeren Balkens sieht man zunächst Lacunen mit Riesenzellen, dann wird die nekrotische Oberfläche glatt und bekleidet sich mit einer Schicht hoher Osteoblasten, die weiterhin durch junge Knochensubstanz von der todten abgehoben erscheinen. Mehrfach ist übrigens die myelogene Knochenneubildung durch Osteoblasten in regem Fortschritt begriffen. Aber nirgends findet man Osteoblasten an der Grenze zwischen lebendem und todtem Knochengewebe, vielmehr ist die scharfe, leicht geschwungene Grenzlinie gewöhnlich ganz zellfrei, oder es liegen ganz vereinzelte junge Knochenzellen hart an der Grenze, von einem Hof junger Grundsubstanz umflossen.

Die Befunde an den Amputationsstümpfen der Rippe sind der Deutung nicht schwer zugänglich. Durch das Trauma der Operation und durch die Mitwirkung der eitrigen, bacteriellen Infection werden die an das resecirte Stück angrenzenden Rippenstümpfe eine Strecke weit nekrotisch. Ein Theil des todten Knochens wird nun durch den typischen Vorgang der lacunären Resorption beseitigt, aber keineswegs wird alles nekrotische Knochengewebe auf diesem Wege eliminirt. Vielmehr beginnt sehr bald eine Knochenneubildung, die wir als Product des Regenerationsprocesses auffassen, ohne dabei zu vergessen, dass — wie Parise [1]), Helferich [2]) und besonders J. Mäder [3]) (unter Hanau's Leitung) festgestellt haben, und ich an geeigneten Präparaten bestätigen konnte — bei Pleuritis mit eitrigem Exsudat und längerem Bestande nicht selten eine entzündliche Hyperostose der Rippen, vornehmlich auf der pleuralen Seite zu Stande kommt. Da die junge Knochensubstanz im Gegensatze zur alten im ersten Falle theilweise, im zweiten gänzlich frei von nekrotischen

[1]) Archives générales de méd. 1849. — [2]) v. Langenbeck's Archiv, Bd. 43, 1892. — [3]) Ueber die entzündliche Hyper- und Periostose der Rippen bei Pleuritis. Diss. Zürich 1898, abgedruckt im Archiv f. Entwickelungsmechanik, Bd. VI, Heft 4.

Digitized by Google

Veränderungen war, dürfen wir ihre Entwickelung in die Zeit nach der Operation verlegen und als Regenerationsvorgang deuten, der im regen Fortschreiten begriffen ist. Das Interessante ist aber dabei, dass die jungen Knochenschichten sich unmittelbar an die abgestorbenen alten anlegen, das mortificirte Knochenmaterial der Rinde und Spongiosa mit neuen Knochensäumen wallartig umziehen, die sich zum Theil in Gestalt von Osteophytgeflechten nach den freien Räumen (Periost, Mark) ausdehnen, sich aber auch, wie wir nach der Analogie der Bilder am replantirten Knochen schliessen würden, auf Kosten des todten Knochens zu expandiren suchen. Spielen sich doch bei experimenteller Replantation in der Umgebung der replantirten Knochenstücke am alten Knochen in geringerer Ausdehnung ganz entsprechende Vorgänge ab. Fortgesetzte Untersuchungen an Rippenstümpfen aus späteren Perioden nach der Thoracotomie und an anderen Knochenwunden werden voraussichtlich erkennen lassen, dass auch hier das neue Leben des Knochens zum Theil aus den alten Ruinen blüht. Finde ich doch auch an experimentell angelegten Resectionswunden an der Rippe von Kaninchen, dass auch hier eine junge Knochenschicht stellenweise den todten Knochenrand umfasst und auch im Uebrigen analoge Verhältnisse obwalten.

Zu weiteren pathologischen Knochenprocessen, bei denen gelegentlich neuer Knochen am Rande abgestorbener Knochensubstanz aufkeimt, müssen die

Knochengeschwülste

gezählt werden:

Fall I. Hier sei zuerst eine Beobachtung an der Rippe eines Falles sogenannter multipler Myelome aufgeführt. Das Präparat entstammt einem 45jährigen Manne, der die Erscheinungen schwerer Anämie und Bence-Jones'scher Albumosurie dargeboten hatte, bei dessen Section ich multiple myelogene Lymphome und lymphoide Infiltrate in Rippen, Wirbeln und im Sternum antraf [1]).

Der nahe an der Knochenknorpelgrenze gelegene Rippentumor verräth

[1]) Cf. A. Ellinger, Ueber das Vorkommen des Bence-Jones'schen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarks etc. Diss. Königsberg 1898. Daselbst findet sich ein ausführliches Sectionsprotokoll und kurze Angabe meiner mikroskopischen Befunde.

Digitized by Google

sich von aussen durch eine spindlige Auftreibung des Knochens, deren Entstehung, wie das Mikroskop zeigt, wesentlich auf eine Verdickung des Rippenperiosts zurückzuführen ist. In dem gewucherten periostalen Ueberzug findet sich zu beiden Seiten des Durchschnitts eine aus Knochen und Knorpel bestehende, fast 1 cm breite und 3 mm dicke Einlagerung, welche ganz wie ein periostaler Callus gebaut ist. Unter und neben diesem Callus ist die Corticalis der Rippe mehrfach unterbrochen und von einem lymphoiden Gewebe durchsetzt, welches das Periost als zellreiche Zone infiltrirt und sich nach aussen in streifigen, einzelne Arterien und Nerven umspinnenden Herden verliert. Im Umfange des Callus erhebt sich zwischen der periostalen Geschwulstmasse und der Rindenschicht der Rippe eine schmale Osteophytschicht, die theils frei im Periost liegt, theils der Corticalis aufsitzt. Letztere ist nun an der Durchbruchsstelle des Tumors, besonders im Bereiche des Callus nekrotisch. Hier hat sich junges Knochengewebe mehrfach vom Periost, stellenweise auch vom Mark her unmittelbar an die todten Theile der Knochenrinde angelagert. Die Grenzlinie erscheint scharfzackig, zieht hier und da vorbei an einer jungen Knochenzelle in noch weiter rundlicher Höhle, die in die todte Knochensubstanz hineinreicht. An einer Stelle der durchbrochenen Knochenrinde liegt eine schollige, hyaline, fibrinähnliche Masse mit beigemengten nekrotischen Knochenpartikeln, an die sich schon eine vereinzelte Riesenzelle angelagert hat. Da, wo die Geschwulst an den periostalen Callus stösst, finden sich reichliche Osteoclasten in den Lacunen des angrenzenden Callusgewebes, während man spärliche dort bemerkt, wo die Tumormasse durch die Defecte der Corticalis am nekrotischen Knochen und dessen junger Knochenbekleidung vorbeistreicht. Im Innern der verdickten Rippe fehlen die Spongiosabälkchen, der ganze Raum wird von einer lymphoiden Neubildung eingenommen, welche dem Markgewebe in Schnitten ähnlich sieht.

Hier liegt eine myelogene Lymphombildung in einer Rippe vor, deren Spongiosa zerstört, deren Corticalis durchbrochen ist, und die noch Gerinnsel mit Knochensplittern unter der Oberfläche als Residuen einer Fractur erkennen lässt. Der von der übrigen periostalen Neubildung sich abhebende, circumscripte periostale Callus bekundet das Bestreben der Heilung der Spontanfractur. Doch macht sich an der Basis dieses Callus bereits der zerstörende Einfluss der progredienten Geschwulstentwickelung geltend. Im Bereiche der unterbrochenen Continuität der Rippe ist die Corticalis nekrotisch, sei es in Folge der Fractur, sei es in Folge von Ernährungsstörung seitens der Geschwulstbildung. Das Periost hat jungen Knochen theilweise unmittelbar auf die nekrotische Knochensubstanz deponirt, und, während an einzelnen Punkten Riesenzellen todten und lebenden Knochen einschmelzen, um den Geschwulstzellen freie Bahn zu schaffen, wird hier der

Digitized by Google

todte vorläufig erhalten und von einer jungen Knochenschicht schirmend umfasst.

Noch charakteristischer und ausgedehnter präsentiren sich die uns hier beschäftigenden Veränderungen in dem

Fall II, der einen 26jährigen Factor K. betraf, welcher zu Lebzeiten an Magenstörungen, mässig remittirendem Fieber, Knochenschmerzen und den Erscheinungen schwerer Anämie gelitten hatte. Bei der Autopsie fand ich als wesentlichen Befund ein Pylorus-Carcinom, Lymphdrüsen-Metastasen, krebsige Injection der pleuralen und pulmonalen Lymphgefässe und eigenartige, sehr ausgedehnte Knochenveränderungen am ganzen untersuchten Skelett. Auf den Durchsägungsflächen von Wirbeln, Rippen, Beckenknochen zeigte sich eine bunte Marmorirung, indem vielfache kleinere und grössere, gelblichweisse Herde, öfters von einer dunkelrothen Peripherie umsäumt, in unregelmässiger Weise mit rothen Knochenfeldern abwechseln. Dabei waren die Wirbel nirgends erweicht, die Rippen nicht aufgetrieben, nur am Darmbein deutliche Osteophyten entwickelt; an den Spitzen der Felsenbeinpyramiden waren bröcklige Herde im Knochen vorhanden. So konnte man nach dem makroskopischen Verhalten der Knochen die Diagnose der multiplen Knochencarcinose nur als Vermuthung mit Rücksicht auf das nachgewiesene Magencarcinom äussern. An mikroskopischen Schnitten durch die Wirbel stellte sich sofort heraus, dass die makroskopisch entfärbten Partieen nekrotisch, die roth gefärbten lebend, aber vielfach geschwulstig entartet waren. An den in Hämatëin (und Orange) tingirten Präparaten erschienen weite mortificirte Bezirke schon für das unbewaffnete Auge blass, die nicht abgestorbenen Theile dunkelblau. In den ausgedehnten Zonen der Nekrose sind Corticalis, Spongiosabalken und alle Zellelemente im Mark gleichmässig kernlos. Nur in einzelnen Markräumen sind blau gefärbte Kerntrümmer und Büschel von Hämatoidinnadeln im Innern von Fettzellen zu erkennen. An der zellig-nekrotischen Zellmasse im Mark ist manchmal eine Art alveolärer Gruppirung angedeutet. Ohne besonders scharfe Abgrenzung, oft nur von einer hämorrhagischen Zone umgeben, schliessen sich die noch lebenden Territorien an die todten. Da folgen zuerst Markräume mit gallertmarkähnlichem, weite Blutgefässe und einige Fettzellen einschliessenden Inhalte, weiterhin sehr zell- und gefässreiches Mark mit lymphoiden und grösseren Rundzellen und ganz spärlichen Myeloplaxen; unter den Markzellen verrathen sich die eosinophilen durch ihre in Orange gebräunten Protoplasmagranulationen. In dem noch erhaltenen Markgewebe heben sich schon bei schwacher Vergrösserung rundliche und längliche Nester cubischer Epithelien durch ihre meist intensivere Kernfärbung von den anderen Elementen ab, übrigens nicht überall gleich scharf. Die Nester liegen theils dicht beisammen, theils isolirt und treten in den kernärmeren, gallertmarkartigen Gebieten am besten hervor. Zuweilen lässt sich erkennen, dass sich die Krebszellstränge in Gefässen entwickelt haben. Auch im Bereiche der mit lebendem Gewebe erfüllten Markräume sind die Spongiosabälkchen oft kernlos, nekrotisch. Sie stossen theils direct an die Zellen des Marks, theils haben sich in ihrer Peripherie junge Knochenschichten neu gebildet und unmittelbar an die todten Knochenschichten angeschmiegt.

Digitized by Google

Dann erscheinen die alten Bälkchen theilweise, in ihren Buchten (wie in Fig. 2, Taf. III) oder auf weite Strecken von jungen Knochensäumen umschlossen. Diese Säume stehen mehrfach mit einzelnen der im Mark neugebildeten Bälkchen in Verbindung, welch' letztere zuweilen eine lebende Brücke zwischen todte Spongiosabalken schlagen. Die Grenzlinie zwischen lebender und todter Knochensubstanz ist überall scharf, geschwungen oder zackig und schliesst keine Zelle ein. Dagegen findet sich an der dem Mark zugewandten Oberfläche der jungen Knochenschichten ein continuirlicher, hoher Osteoblastenbelag. — Im Periost hat sich ein Netz junger Knochenbälkchen gebildet, die theils mitten im Bindegewebe liegen, theils mit der kernhaltigen oder kernlosen Corticalis (Taf. IV, Fig. 3) zusammenfliessen. In letztem Falle findet sich wieder eine scharfe, meist buchtige Verschmelzungslinie der jungen und alten, todten Knochenmasse. Ist eine an der Oberfläche gelegene Lacune tangential angeschnitten, so sieht es manchmal so aus, als hätte sich junges Knochengewebe mitten in der todten Knochensubstanz gebildet. In den Maschen des periostalen Osteophyts liegen stellenweise einzelne Epithelnester.

Die Schnitte der anderen untersuchten Knochen zeigen im Wesentlichen die nämlichen Veränderungen. In den Rippen enthalten die nekrotischen Theile reichlichere Blutergüsse und im lebenden Mark sind die alten nekrotischen Bälkchen zuweilen allseitig von einer jungen Knochenschicht umfasst.

Wir haben in dieser Beobachtung eine eigenartige, sehr ausgedehnte Carcinose des Skeletts nach Carcinoma ventriculi vor uns, die sich durch die fast ganz fehlende Einschmelzung, Erweichung und durch die Bildung sehr umfangreicher Knochennekrosen auszeichnet. Die in den nekrotischen Knochenabschnitten vorhandenen Zellreste sind schwer zu recognosciren, doch spricht die hier und da erkennbare alveoläre Structur dafür, dass auch hier zuvor Krebsnester bestanden haben. So ist es naheliegend, die nekrotischen Knochentheile als ältere, mit ihrem knöchernen Stroma abgestorbene Krebsherde zu interpretiren, wie es ja auch oft genug bei Weichtheilkrebsen vorkommt, dass grosse Gebiete mitsammt den Elementen des Stromas der Nekrose anheimfallen. Die Entwickelung der Krebszellen innerhalb der Gefässe kann zur Quelle der Ernährungsstörung werden, aber die Nekrose auch mit dem Wesen der unbekannten Geschwulstätiologie in Connex stehen. Die Knochennekrose greift auch noch in das Gebiet der lebenden, aber schon krebsig afficirten Markräume über, und von hier wie vom Periost aus apponirt sich junger Knochen an den todten, ohne dass irgendwo Erscheinungen lacunärer Resorption zu Tage treten [1]).

[1]) Die ursächliche Bezeichnung dieser Knochenaffection zur Anämie ist von Dr. O. Frese (1. Fall A. Kirstein) in treffender Weise geschildert

Digitized by Google

Als Fall III, mit dem wir die Detailangaben schliessen, ist der Befund bei einem 70jährigen Herrn K. zu erwähnen, der an rheumatoiden Knochenschmerzen litt, bei dessen Section sich zunächst multiple, zum Theil diffus infiltrirende Geschwulstbildungen im Knochensystem, am Sternum, den Rippen, Wirbelkörpern und dem linken Femur feststellen liessen, mehrfach mit makroskopisch erkennbaren periostalen Knochenauflagerungen. An Rippen und Femur bestanden Spontanfracturen. Den Beobachtungen v. Recklinghausen's[1]) entsprechend, fand sich als Ausgangspunkt dieser Carcinose ein primäres Carcinom der Prostata, das zu keinen, dem Arzt erkennbaren localen Störungen geführt hatte. (Nebenher bestanden die Erscheinungen eines alten Morbus Basedowii.) An Schnitten durch einen metastatischen Knoten des Brustbeins zeigt sich unter dem Mikroskope folgendes: Das Mark des verbreiterten Sternum ist völlig durch ein Krebsgewebe ersetzt, das aus sehr dicht gesäten Strängen und Haufen cubischer Epithelien, stellenweise centrale Lumina bildend, und einem oft recht spärlichen, gefässführenden Bindegewebsstroma besteht, welch' letzteres mehrfach gerade noch eine Grenzlinie zwischen den Krebskörpern herstellt oder breitere Streifen mit Hämosiderin-haltigen Zellen bildet. In dieses Stroma lagern sich die letzten Residuen der Spongiosa ein, die nur aus winzigen Bälkchen bestehen und in weiten Gesichtsfeldern ganz fehlen. Diese Spongiosareste gehen ohne Grenze in die im Geschwulstbereich vollkommen „spongiosirte", von durchgewachsener Tumormasse zu einem geflechtartig gebauten Knochengewebe umgemodelte Corticalis über. An der Innenfläche des Sternum hat sich die Geschwulstinfiltration bis in das Periost und die Muskulatur hinein fortgepflanzt. An der gegenüberliegenden Fläche hat sich eine geschwulstig erweichte oberflächliche Rindenzone des Sternum mit den anhaftenden Weichtheilen abgelöst. Das Bild der rareficirten Corticalis ist beiderseits dasselbe: Anastomosirende Knochenbälkchen von verschiedener Breite, oft recht schmal, enthalten noch einige unveränderte oder durch eingedrungene und proliferirte Tumorzellen erweiterte Havers'sche Canäle, bis sich schliesslich grössere mit Geschwulstgewebe ausgefüllte Räume gebildet haben. Bei genauem Zusehen zeigt sich, dass die Knochenbälkchen theils aus kernlosen, abgestorbenen Knochen, zuweilen mit eigenartig zerklüfteter Grundsubstanz (Gitterfiguren), theils aus kernhaltigem und dann als neugebildet zu erkennendem Knochengewebe bestehen. Der todte Knochen bildet einen breiten, centralen Kern der Bälkchen, wird von jungen Knochenschichten mehr oder weniger vollständig umhüllt oder er stösst direct an das Tumorgewebe, welches oft bis in Lacunen an die Oberfläche der Knochen hineingreift. Obwohl die Resorption fortdauert, wie unter anderem frisch eröffnete Knochenhöhlen an der Oberfläche der Bälkchen zeigen, sind Riesenzellen nur ganz vereinzelt zu bemerken. Die Grenze zwischen dem jungen und todten Knochen ist scharf, eine gestreckte oder zackige Linie, innerhalb der Havers'schen Canälchen natürlich mehr kreisförmig, fast überall frei von Zellen.

---

worden. (D. Arch. f. klin. Med., Bd. 68, S. 387.) — [1]) Die fibröse oder deformirende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose etc. Festschr. f. Virchow, von seinen Assistenten gewidmet, 1891, S. 17.

Digitized by Google

An Schnitten durch die krebsig infiltrirte, spontan gebrochene Partie des Femur sind die eben dargelegten Verhältnisse noch deutlicher ausgesprochen, so die Spongiosirung, Rareficirung der Compacta, die Umgestaltung der Havers'schen Canäle zu weiten, mit Carcinomgewebe erfüllten Räumen, die Umhüllung der nekrotischen Knochenbälkchen mit jungen Knochenschichten (Taf. IV, Fig. 4). Einzelne Bälkchen bestehen ganz aus jungem Knochenmaterial.

Wir constatiren in den geschilderten Knochenmetastasen nach Carcinom der Prostata stellenweise wieder eine Anlagerung jungen Knochengewebes unmittelbar an todtes bis zur vollständigen Umrahmung des letzteren. Die Ursache der Knochennekrose dürfte zum Theil in der Fractur bezw. Infraction, zum Theil in Ernährungsstörungen durch das Wachsthum der Geschwulst zu suchen sein.

Die vorstehenden Ausführungen haben gezeigt, dass bei manchen Knochenprocessen in der menschlichen Pathologie — und es giebt deren wohl noch mehr —, bei denen man schon lange die Combination von Resorptions- und Appositionsvorgängen kennt, Knochennekrosen zu Stande kommen, die nicht schlankweg und allein durch lacunäre Resorption entfernt werden, sondern an die sich unmittelbar junges, lebendes Knochengewebe anschmilzt. Diese Bilder sind beachtenswerth, wenn sie auch zu einem gewissen Theile noch keine neue Fragen an die histologische Forschung stellen. Denn wenn wir zunächst nur an solche Zustände denken, wo an der einen Seite eines abgestorbenen Knochenbalkens neues Knochengewebe durch Osteoblasten producirt wird, während an der anderen Osteoclasten an der Abtragung des todten Materials ruhig fortarbeiten, so lässt sich dieser Process noch völlig mit den geläufigen Anschauungen des Knochenan- und -abbaues in Einklang bringen. Auffallend wird es schon, wenn bei deutlicher Apposition auf der einen Seite des mortificirten Knochengewebes auf der anderen jede Spur einer beginnenden Resorption vermisst wird. Hier kann immerhin der legitime Vorgang der Einschmelzung mittelst Osteoclasten noch bevorstehen, muss aber bereits daran gedacht werden, dass man noch mit einem anderen Modus der Knocheneinschmelzung zu rechnen hat. Das beweisen neben den Er-

Digitized by Google

fahrungen der Studien über Knochenreplantation jene in diesen Zeilen mehrfach geschilderten Bilder, wo todte Knochen allseitig von lebenden ummauert erscheinen. Wie wird sich hier das weitere Schicksal gestalten? Geht der Kranke bereits in einem früheren Stadium der metastatischen Knochengeschwulst zu Grunde, so steht der Process natürlich still, und man kann nicht sicher sagen, ob das eingeschlossene todte Knochenpartikel zu der Zeit grösser war, als der junge lebende Knochen es zu umschliessen begann. Manchmal währt die Knochenaffection aber noch Wochen und Monate, oder der Patient wird, wie nach der Empyemoperation, oft dauernd gesund. Dann stehen wir vor dem nämlichen histologischen Problem, welches die Re- oder Transplantation von Knochenstücken zu lösen giebt, ein Problem, das schwierige, mit dem sicheren Besitzthum unserer bisherigen Kenntnisse nicht zu beantwortende Fragen aufwirft.

Für die schulgemässe Erklärung dieser Bilder wäre es eine wahre Erlösung, wenn David mit der Ansicht Recht hätte, die replantirten Knochentheile wären gewissermaassen nur scheintodt und erlangten ihre volle Vitalität wieder, wenn sie von lebendem Gewebe umwachsen wären. Aber unsere Erfahrungen auf dem Gebiete der Knochenpathologie sprechen mit derselben Deutlichkeit wie die Ergebnisse bei der Knochenreplantation für die Anbildung jungen Knochens an definitiv abgestorbenen. So fragt es sich denn, wie der allmähliche Ersatz des todten Knochens durch neuen hierbei zu Stande kommt. Barth beobachtete in seinen Versuchen, dass die an der Oberfläche des todten Knochens auftretenden Osteoblasten sich sofort mit einem halbmondförmigen Hof junger Knochengrundsubstanz umgeben, welcher sich in den Rand des alten Knochens hineinschiebt; durch Aneinanderdrehen dieser halbmondförmigen Höfe entstehen festonartige Linien. Und in dem Maasse, als diese Linien sich in die todte Knochensubstanz vorschieben, findet ein Ersatz des todten durch lebenden Knochen statt. Barth äussert sich aber nicht darüber, in welcher Weise der junge Knochen wächst und auf welchem Wege der todte schwindet. Fischöder gewann bei seinen analogen Experimenten den Eindruck, als ob die jungen Knochenleisten eine resorbirende Kraft auf die nekrotische Mauer ausüben, sie einschmelzen und das ihr entzogene Baumaterial,

Digitized by Google

Kalksalze etc. rückwärts leiten. Den Vorgang etwas genauer präcisirend, meint auch Marchand, „die Osteoblasten müssen die feste Knochensubstanz aufzulösen im Stande sein“ und die Salze zum Knochenumbau verwenden können. Liegen die Theile des todten Knochens von den Weichtheilen zu weit entfernt, so scheinen sie auch noch durch Bildung perforirender Canäle zugänglich gemacht zu werden. Was die neue Knochensubstanz betrifft, so zeige sie ein expansives Wachsthum, zu dessen Zustandekommen eine gewisse Weichheit des jungen Knochengewebes anzunehmen sei. Für eine Zunahme der interstitiellen Knochensubstanz spreche „die oft sehr geringe Entfernung zwischen den Knochenkörperchen, das Vorkommen zweier Körperchen in einer gemeinsamen Knochenhöhle, das Getrenntsein zweier neben einander liegender Körperchen durch eine schmale Brücke von Knochensubstanz“. — Was nun die Ansicht betrifft, dass Osteoblasten auch Knochenmaterial zum Schwunde bringen könnten, so gilt ein Satz in dieser Fassung zunächst nur für das allererste Stadium des Anbaus von jüngeren Knochen an todten. Denn es ist festzuhalten, dass sich sehr bald an der Grenze zwischen lebender und todter Knochensubstanz nicht nur keine Osteoclasten, sondern auch keine Osteoblasten finden. Meist stösst — das zeigen alle bisherigen Untersuchungen — ein Saum junger Knochengrundsubstanz, der erst in einiger Entfernung vom abgestorbenen Knochen junge Knochenzellen einschliesst, direct an den todten. Nur spärlich sind die Stellen, wo die junge Knochenzelle in der Grenzlinie liegt oder ihre Höhle noch von einem Stück der todten Grundsubstanz gebildet wird. Wir vermissen also an den Stellen, wo die Umschmelzung der mortificirten Knochensubstanz in lebende statthaben sollte, die allgemein anerkannten zelligen Knochenbildner und Knochenzerstörer, und im Wesentlichen sind es die jungen Knochenzellen, an die wir hier, wie es scheint, die Frage zu stellen haben, wie der junge Knochen an- und der todte eingeschmolzen wird. Das ist indessen erst noch zu prüfen.

Obwohl dieser ganze Process des Abbaus und Anbaus als ungetrennter Vorgang abläuft, empfiehlt es sich, im Princip die beiden Erscheinungen von einander zu trennen. Wie kommt die Auflösung des todten Knochenmaterials zu Stande? Resorbirt

Digitized by Google

sich etwa der todte Knochen ohne Zuthun der benachbarten lebenden Zellen lediglich durch Vermittelung der Gewebssäfte, etwa so, wie Bacterien unter Umständen vom Blutserum aufgelöst werden? Das ist sehr unwahrscheinlich, weil in dem eingemauerten todten Knochen wenig Flüssigkeit vorhanden ist, am ehesten noch in den Knochenhöhlen, von denen aber die Einschmelzung nicht ausgeht, obwohl sie manchmal erweitert erscheinen. Im Gegentheil ist daran festzuhalten, dass der todte Knochen von der Peripherie, der Region des jungen Knochens her abgebaut wird. Da aber an der Grenze des lebenden Knochens gewöhnlich besondere Saftcanäle ebenso wie Osteoclasten fehlen, so stehen wir vor der Frage, ob junge Knochenzellen als Zerstörer von Knochensubstanz functioniren können. Zu Gunsten dieser Hypothese kann man an die allerdings seltenen Bilder erinnern, in denen eine junge Knochenzelle bis in die todte Knochensubstanz vorragt, die Grundsubstanzen des jungen und alten Knochens ihre Höhle umgrenzen. Zu Gunsten dieses Gedankens lässt sich weiter auf die allerdings auch nicht häufig gemachte Beobachtung hinweisen, dass die Knochenzellen sich bei Ostitis stellenweise deutlich vergrössern können, was sie doch nur auf Kosten der Erweiterung ihrer Höhle zu Stande bringen. Aber bei diesen Hinweisen ist ein difficiler Punkt wohl zu beachten. Wir denken uns die Auflösung der Knochengrundsubstanz durch Zellen als Product einer tiefgreifenden chemischen cellulären Leistung, vielleicht ähnlich, wie bei einem Verdauungsact im Darmcanal. Wir haben uns ferner bei den Knochen ab- und aufbauenden Zellen, bei Osteoclast und Osteoblast an ihre extracelluläre Wirkung gewöhnt und dürfen mit der nach aussen, d. h. ausserhalb des Protoplasmas gerichteten Thätigkeit der Knochenzellen bezw. ihrer Stammzellen rechnen. In unserem Falle muss nun aber das knochenlösende chemische Product aus der jungen Knochenzelle, ehe es den todten Knochen erreicht und einschmilzt, durch die gewöhnlich zwischengelagerte Zone neuer Grundsubstanz hindurchgelangen, ohne sie anzugreifen oder zu zerstören. Ist die Vermuthung richtig, so haben wir es mit einem Product zu thun, das sich ähnlich verhält, wie die verdauenden Magendarmsäfte, die lebenskräftiges Gewebe schonen, aber todtes oder geschädigtes organisches Material zur Resorption

Digitized by Google

bringen. Principiell steht der Annahme, dass junge Knochenzellen und auch ihre Stammzellen die Function eines Osteoclasten zeitweise in gewissem Grade auszuüben vermögen, nichts im Wege, da Osteoclast und Osteoblast von verwandter Herkunft sind, von denen v. Kölliker[1]) und Pommer[2]) das eine Element sich unter Umständen sogar in das andere umwandeln lassen. Auch Kimura[3]) meint, dass die Zellen der neuen Knochensubstanz beim „Kampf“ (?) mit alter, verkümmerter Substanz im Stande seien, dieselben Wirkungen zu äussern, wie Osteoclasten.

Wie wächst nun das junge Knochengewebe auf dem Boden des alten heran? Da sich mehrfach an der Oberfläche der jungen Knochenschicht ein typisches Osteoblastenlager vorfindet, ist eine weitere Knochenapposition nicht auszuschliessen. Durch dieselbe wird aber, wie die obigen Schilderungen zeigen, besonders eine Neubildung nach der dem todten Knochen abgewandten Seite zu Stande kommen; sodann könnten die erstgebildeten, jungen Knochenschichten, so lange sie noch elastische Verschiebbarkeit besitzen, etwas nach der Seite des todten Knochens verschoben werden, wenn letzterer Platz macht. Es ist aber kaum anzunehmen, dass die junge, die Stelle des todten Knochens allmählich einnehmende Knochenmasse lediglich durch Apposition von aussen wächst, vielmehr, dass sie sich durch interstitielles Wachsthum ausdehnt, wie das schon Marchand ausspricht und auch Geheimrath Neumann nach den ersten bezüglichen Replantationsversuchen am Knochen mir gegenüber äusserte. v. Kölliker (l. c., S. 315) selbst, ein Gegner des interstitiellen Wachsthums „fertigen“ Knochens, räumt seinerseits ein, dass sich bei in Bildung begriffener Knochensubstanz interstitielles Wachsthum finde. Wenn man in Betracht zieht, dass die wesentlichsten Differenzen zwischen jungen und alten Knochen durch Zunahme der Grundsubstanz erklärlich sind, wodurch die Knochenhöhlen und -zellen kleiner, die Grundsubstanzbrücken breiter werden, so ist ein Wachsthum des jungen Knochens durch weitere Production von Grundsubstanz auch nicht abzulehnen. Ist doch kaum anzunehmen, dass ein Osteoblast im

[1]) Handbuch d. Gewebelehre, Bd. I, 1889, S. 349 u. 351. — [2]) Ueber die lacunäre Resorption in erkrankten Knochen, Bd. LXXXIII d. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch., Jan. 1881. — [3]) l. c., S. 247.

Digitized by Google

nämlichen Augenblick, wo er durch Umhüllung mit junger Grundsubstanz zur Knochenzelle wird, seine knochenbildende Thätigkeit einstellt. Uebrigens habe auch ich wie Marchand einige Male zwei Knochenzellen in einer gemeinsamen Lacune des jungen Knochens gesehen.

Wenn unsere Erwägungen zutreffen, so müssen bei dieser Anschmelzung jungen Knochens an todten und bei dem Ersatz des abgestorbenen durch den neuen lebenden die jungen Knochenzellen sowohl eine osteoblastische wie osteoclastische Thätigkeit entfalten, wozu sie, wie bereits angedeutet, genetisch prädisponirt sind. Wenn die Auffassung Recht hat, dass es Druckverhältnisse sind, welche die Osteoclasten beim Knochenwachsthum in die Erscheinung treten lassen, so könnte man die Doppelfunction der jungen Knochenzellen so erklären, dass sie, zunächst nur mit Knochenbildung beschäftigt, auf den Widerstand des todten Knochens stossen, der ihre immanente Fähigkeit zum Knochenabbau wachruft. —

Trotzdem die einzelnen Stimmen in Betreff der Deutung dieser Bilder ziemlich gut harmoniren, darf nicht vergessen werden, dass nur Hypothesen vorliegen, die weiter zu prüfen sind. Jedenfalls ist als Ergebniss dieser experimentellen und pathologischen Erfahrungen bemerkenswerth, dass es neben dem schnellen und radicalen Resorptionsvorgang durch Osteoclasten noch einen langsameren, aber schonenderen Weg der Resorption giebt, für dessen Zweckmässigkeit schon die bisherigen Erfahrungen sprechen. —

Verzeichniss der Abbildungen (auf Tafel III und IV).

Fig. 1. Aus einem Amputationsstumpf einer Rippe (nach Empyemoperation). Rechts nekrotischer Knochen, links demselben anhaftender junger Knochen; in der Grenzlinie liegt eine Knochenzelle zum Theil im lebenden, zum Theil im todten Knochen. Leitz Oc. I, Obj. 7.

Fig. 2. Aus einem metastatischen Rippenkrebs nach Magencarcinom. An verschiedenen Stellen, an denen der todte Knochen an lebendes Mark anstösst, haben sich junge Knochensäume unmittelbar angebildet. Unten und in der Mitte ein mit Krebszellen erfülltes Gefäss.

Digitized by Google

Fig. 3. Aus einem Wirbelkrebs nach Magencarcinom. Unten nekrotischer Knochen, oben junge, periostale Osteophyten, die zum Theil (links) mit dem todten Knochen verschmolzen sind. Leitz, Oc. III, Obj. 3.

Fig. 4. Aus einer Femurmetastase nach Carcinom der Prostata. Zwei Knochenbälkchen mit nekrotischem Centrum und einer Peripherie aus jungen, lebenden Knochen. Daneben dichte, kleine Krebsnester.

II.

Ueber Kalkmetastase und progressive Knochenatrophie.

Es ist fast ein halbes Jahrhundert her, seit Virchow[1]) die Lehre von der Kalkmetastase begründet hat. Ihr Kernpunkt liegt in dem Gedanken, dass bei ausgedehnteren Zerstörungen des Knochensystems unter der Bedingung, dass die Ausscheidung der bei der Knocheneinschmelzung in Lösung gehenden Salze nicht gleichen Schritt hält mit der Resorption, eine Ueberladung der Körpersäfte, insbesondere des Blutes, mit Kalksalzen zu Stande kommt, die sich dann als Metastasen in gewissen Geweben abscheiden und zu gewöhnlich schon makroskopisch ins Auge fallenden Kalkinkrustationen führen. Das gleichzeitige Vorkommen von solchen „Kalkmetastasen" mit Destructionsprocessen am Skelett gab die Grundlage zur Aufstellung dieser Lehre. Obwohl sie keinesfalls in Vergessenheit gerieth, lässt sich doch kaum sagen, dass sie in der Folgezeit besondere Pflege gefunden hätte. Dies geht schon aus dem Umstande hervor, dass in den späteren $4^1/_2$ Jahrzehnten im Ganzen, selbst mit Einschluss einzelner zweifelhafter Fälle, nur etwa doppelt so viel Beobachtungen gemacht wurden, als Virchow in seinen ersten beiden Publicationen (1855 und 1856) selbst gesammelt hatte. Dieser Forscher verfügte über acht eigene Fälle, die am Schlusse stehende Tabelle zählt heute im Ganzen mit den hier erst mitzutheilenden zwei Befunden 27 auf. Zum grössten Theil liegt dieses Resultat natürlich an der Selten-

[1]) Betreffs der Literatur ist die Tabelle am Schluss zu vergleichen.

Digitized by Google

heit solcher Processe, zum Theil aber vielleicht auch an der mangelhaften Aufmerksamkeit der Untersucher. Zeigt doch ein literarischer Einblick in den Fortgang der Lehre von der Kalkmetastase, dass man sich aus gewissen auftauchenden Bedenken für den Begriff der Kalkmetastase nicht überall erwärmte, so dass Kockel vor Kurzem dafür plädirt hat, die Benennung solcher Kalkinkrustationen mit dem Ausdruck „Kalkmetastasen" als ungeeignet preiszugeben. Zur Prüfung des vorliegenden Materials und der Berechtigung der vorgebrachten Zweifel ist ein Ueberblick über die bisherige Literatur unerlässlich.

Virchow traf in den inneren Organen von acht Sectionsfällen „ungewöhnliche" Verkalkungen an, die ihren Sitz fünfmal im Lungengewebe, zweimal in der Magenschleimhaut, zweimal in den Nieren (daneben einmal Kalkconcretionen in den Harnwegen), dreimal in den Hirnarterien, einmal auch an kleinen Stellen des Mastdarmes und in der Dura mater hatten. Gleichzeitig bestanden in vier dieser Fälle Knochenzerstörungen durch Geschwulstbildungen, einmal alte Knochenentzündung mit Nekrose, einmal Knochenkaries. Ein weiterer Fall (Fall 2) ist vielfach missbraucht worden, weil eine Knochenerkrankung bei ihm nicht notirt ist. Obwohl Virchow hier ausdrücklich sein Bedauern kundgegeben hat, die Knochen keiner besonderen Untersuchung gewürdigt zu haben, ist dieser Fall wiederholt von Autoren als erster angeführt worden, in welchem Lungenpetrificationen ohne Skeletterkrankung aufgetreten sein sollen. In der letzten (8) seiner Beobachtungen constatirte Virchow ausgedehnte Verkalkungen der kleinen Hirnarterien bei einer alten blödsinnigen Frau, deren sehr leichte Schädelknochen fast bis zum Schwund der Diploë verdünnt waren und die noch an einer Arthritis deformans am Knie litt. Hier durfte Mancher die Frage aufwerfen, ob denn eine senile Knochenatrophie an sich schon zu einem gesteigerten Kalkexport in die Blutbahn führen könne. Die Beobachtung Virchow's darf keineswegs zur definitiven Bejahung dieser Frage herangezogen werden, da einerseits die vorgefundenen Verkalkungen der Gehirnarterien auch unabhängig von Kalkmetastasen [1]) zu Stande kommen können, und anderer-

[1]) Vgl. z. B. Hansemann, Verhdl. d. D. pathol. Ges., II, 1899, S. 399.

Digitized by Google

seits die vorhandene Arthritis deformans das Vorliegen eines Processes documentirt, bei dem pathologische Knocheneinschmelzungen zu Tage treten. Jedoch hat Virchow es schon vor Publication des letzten Falles als die Aufgabe weiterer Forschungen hingestellt, zu ergründen, ob die senilen Verkalkungen „in einen näheren ursächlichen Zusammenhang mit dem senilen Knochenschwunde gesetzt werden dürfen". Thatsächlich lässt sich für Virchow's acht Fälle betonen, dass in sieben derselben ein pathologischer Knochenschwund vorhanden, und im achten (Fall 2) ein solcher nicht sicher ausgeschlossen ist. Der Forscher hat nun selbst auf einen weiteren Punkt hingewiesen, der für die Entstehung der Kalkmetastasen von Belang ist, nämlich auf eine behinderte Excretion der Kalksalze durch eine vorhandene Erkrankung der prädestinirten Ausscheidungsorgane. Wie der Icterus deutlicher wird, wenn die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes durch die Nieren nicht mehr ausreicht, wie bei Urämikern Ammoniak durch Magen und Lungen eliminirt wird, so wird es auch zur Kalkabscheidung in die Körpergewebe, zur Kalkmetastase gerade dann kommen, wenn die Kalkausscheidung gestört ist. In diesem Sinne wird von Virchow die Bedeutung von Nierenveränderungen hervorgehoben, und es ist zu berücksichtigen, dass in seinen Fällen, von einem mit fehlender bezüglicher Notiz abgesehen, constant eine Degeneration bezw. Entzündung der Nieren vorlag. So liess sich denn auf Grund des Virchow'schen Materials ein deutliches Bild von einer Kalkdiathese entwerfen, bei der zu viel Kalksalze aus kranken Knochen ins Blut übergehen, wegen kranker Nieren nicht in gleicher Proportion aus dem Organismus entfernt werden können und dann in bestimmten Organen als auffällige Inkrustationen zu Tage treten. Auch auf die Prädisposition für ganz gewisse Localisationen ist bei der Kalkmetastase Gewicht zu legen. Virchow berichtet am Schlusse seiner zweiten Mittheilung noch über Verkalkung von Ganglienzellen bei einem 57jährigen Manne, dem wegen Caries beide Unterschenkel nach einander amputirt werden mussten und der gleichzeitig eine mit Depression geheilte Schädelverletzung darbot. Während Virchow damals geneigt war, auch diese verkalkten Gehirnzellen in den atrophischen Gyri als Kalkmetastasen zu

Digitized by Google

deuten, hat er sich später[1]) anders entschieden, nachdem er die Häufigkeit solcher Verkalkungen im Anschluss an Traumen des Schädels erkannt hatte. Heute wissen[2]) wir, wie leicht und schnell Ganglienzellen bei allerlei entzündlichen (z. B. chronisch tuberculösen), traumatischen, embolischen Erkrankungen der Hirnrinde verkalken. Will man den Begriff der Kalkmetastase als Ausdruck einer allgemeinen Disposition zur Verkalkung neben den anderen localen Verkalkungen aufrecht erhalten, so muss man zunächst eine scharfe Grenze zu ziehen suchen, wenn natürlich auch hier Beobachtungen zu Gesicht kommen werden, bei denen man eine sichere Entscheidung über die Natur einzelner Petrificationen nicht zu treffen vermag. Aus der Reihe der nach Virchow bisher publicirten 17 Beobachtungen — unsere beiden Fälle bleiben zunächst ausgeschlossen — seien zunächst zwei in ihrem Charakter als metastatische Petrificationen nicht gesicherte Fälle vorangestellt, die Angaben von Grohe und Kaufmann betreffen. Die erste, Virchow's Lehre bestätigende Mittheilung, die erschien, stammte von Grohe. Ein Phthisiker zeigte bei der Section eine Diphtherie des Dickdarmes, der in einigen Gegenden in den obersten Schleimhautschichten und auch im submucösen Fettgewebe von Kalksalzen durchsetzt war. Nephritis war vorhanden, als Knochenaffection figurirt nur eine enorme Verdünnung des Schädels. Schon Litten[3]) hat die Deutung dieses Falles als „Kalkmetastase" beanstandet. Besonders ist der Ort der Metastase angesichts der gleichzeitigen nekrotisirenden Dickdarmentzündung, der Diphtherie, verdächtig, dann auch ein Beweis für pathologisch vermehrte Knochenzerstörung nicht erbracht. Denn die Atrophie des Schädels könnte marantischer Natur sein, und bei der marantischen wie bei der senilen Knochenatrophie ist die Frage noch nicht entschieden, ob hierbei nicht die auf dem Boden der allgemein verminderten Lebensenergie der Gewebe erklärliche Störung der physiologischen Knochenapposition eine erheblichere Rolle spielt als die gesteigerte Knochenresorption. Wenigstens können wir auf Grund eigener Präparate die Angabe Pommer's nur bekräftigen, dass bei Osteoporose, die durch Senilität und Marasmus erzeugt ist,

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 304. — [2]) Ich beziehe mich dabei durchweg auf eigene Erfahrungen. — [3]) Virchow's Archiv, Bd. 83, S 528, Anm.

Digitized by Google

Howship'sche Lacunen mit Osteoclasten nicht in vermehrtem Maasse nachzuweisen sind.

Der von Kaufmann in seinem Lehrbuch kurz angeführte Fall eines verkalkten Lungeninfarktes bei einer alten Frau mit hochgradiger Osteoporose, der von einzelnen Seiten auch mit den anderen Kalkmetastasen auf eine Stufe gestellt ist, gehört vielleicht doch nicht in den Rahmen unserer Beobachtungsreihe, zumal der Forscher selbst ihn als seltenen Ausgang eines Lungeninfarkts anzusprechen scheint.

Die übrigen 15 Fälle lassen sich in zwei Gruppen trennen, in eine sehr grosse, die im Wesentlichen mit dem Befunde und der Deutung Virchow's in Einklang steht und in eine sehr kleine, die nicht schlankweg mit der Lehre von der Kalkmetastase harmonirt. Die Fälle von Küttner, Litten, Roth, Babes, Haskoveč, Czech, Plaue, Heller, je zwei von Kockel und Davidsohn lassen sich ganz gut als Beispiele von Kalkmetastasen interpretiren, obwohl Kockel selbst dieser Auffassung entgegentritt, worauf wir alsbald noch genauer zurückkommen müssen. Alle 12 Fälle gehören in die Kategorie des in Rede stehenden Processes, indem auffällige Verkalkungen in den Lungen (achtmal), in den Nieren (viermal), ferner einmal Concretionen im Becken, in der Magenschleimhaut (zweimal), in der Wand der Arterien (zweimal) zu Tage treten. Zweimal war auch das Herz in die Verkalkung einbezogen, einmal an der Innenwand des Vorhofs, ein zweites Mal waren die Muskelfasern des linken Ventrikels verkalkt. Doch könnte es sich wohl bei letzterer Localisation um eine mit Verkalkung [1]) einhergehende Myocarditis bei einem Septischen gehandelt haben, ähnlich wie in dem Falle von Babes die in ihrer Localisation einzig dastehende Kalkablagerung in der Leber durch präexistirende Nekrosen in dem Leberparenchym begünstigt sein dürfte, zumal Babes angiebt, dass die verkalkten Leberzonen von einem nekrotischen Gewebsring umschlossen waren.

Von diesen seltenen Ablagerungsorten abgesehen sind wiederum die nämlichen Prädilectionszellen für die eigenartigen Kalkablagerungen zu erkennen, und ebenso ist die Coincidenz mit

[1]) Ich habe das in einem Falle von Endocarditis ulcerosa beobachtet.

Digitized by Google

Destructions-Processen am Skelett ganz im Sinne der Virchow'schen Doctrin nachzuweisen. Es fanden sich nämlich in allen 12 Fällen entweder sarkomatöse oder krebsige Zerstörungen am Knochensystem oder rareficirende Ostitis einfach entzündlicher oder tuberculöser Natur. Was das Moment der behinderten Ausscheidung der abnorm reichlich gelösten Kalksalze betrifft, so ist unter den 12 Fällen in 5 eine Nierenerkrankung festgestellt, in 5 eine Angabe über die Nieren nicht gemacht, im Falle Littens ein Nierenleiden nicht sicher, im ersten Falle Kockels keine Nephritis beobachtet worden. Uebrigens kommt für die Ausscheidung der Kalksalze, wie schon von einzelnen Seiten erwähnt worden ist, auch die Leistung des Darmcanals in Frage. Unter den 23 Fällen[1]) der hier in Rede stehenden Verkalkungsprocesse lassen jedenfalls 19[2]) hinsichtlich ihre Genese und anatomischen Erscheinungsform eine Einheitlichkeit erkennen, die an sich schon als beachtenswerth gelten muss. Indessen finden sich nun 3 weitere Beobachtungen, bei denen die schon makroskopisch erkennbaren Petrificationen durchaus den kalkigen Bildungen der bisher genannten Fälle ähnelten, aber eine Affection am Knochen, mit welcher der Begriff der Kalkmetastase ja untrennbar verbunden ist, nicht nachgewiesen werden konnte. Der älteste dieser Fälle ist von Chiari geschildert und betrifft eine 27jährige, an einer hochgradigen narbigen Pylorusstenose marantisch zu Grunde gegangenen Frau, bei der sich in den Lungen und Nieren Verkalkungen von dem makroskopischen und mikroskopischen Verhalten der zuvor erwähnten Fälle zeigten, ohne dass an den Knochen eine Anomalie zu finden gewesen wäre, obwohl viele derselben herauspräparirt und in verschiedenen Richtungen durchsägt wurden. Chiari schliesst eine Verkalkung der Lungen auf dem Boden chronisch-entzündlicher Processe, eine Kalkstaubeinathmung nach dem objectiven Befunde aus und kann auch eine Kalkmetastase nicht annehmen, da die Knochen nicht verändert erschienen; so erklärt er es für unverständlich, warum hier in Lungen und Nieren die so reichliche Ausscheidung von Phosphaten erfolgte. — An

[1]) Die Fälle von Grohe und Kaufmann sind hier nicht mitgezählt. — [2]) In dem 20., einem Falle Virchow's (Fall 2), fehlt, wie erwähnt, die genauere Untersuchung der Knochen.

Digitized by Google

diesen unaufgeklärten Fall von Kalkinkrustation schliessen sich die Beobachtungen von Hlava, der eine schwammige Verkalkung emphysematöser Lungen ohne nachweisbares Knochenleiden, und von Stade an, der eine diffuse Lungenverkalkung und kleine Kalkstreifchen in der Niere bei einem Schlosser fand, dessen Knochensystem nach Ausweis der sehr kurzen Bemerkungen des Autors auch unverändert gewesen sind. Angesichts des positiven Befundes an dem Knochenapparat von 19 (+ 2 eigenen cfr. später) Fällen wird man natürlich verlangen müssen, dass die Untersuchung des Skeletts eine sehr sorgfältige ist, wenn man den Satz beweisen will, dass die gleichen Verkalkungsformen der Organe auch ohne Knochendestruction, also als nicht metastatische zu Stande kommen. Es ist bei der dem Obducenten gewöhnlich auferlegten Rücksicht nicht möglich, das ganze Skelett zu mustern, und dazu wird meine zweite Beobachtung zeigen, welche Ueberraschungen das Mikroskop uns auch bei Knochenerkrankungen zu bereiten vermag. Aber wenn man, wie es scheint, auch mit der Thatsache zu rechnen hat, dass die nämlichen Kalkablagerungen in derselben Form und an derselben Stelle ohne Knochenzerstörungen wie mit solchen auftreten, so dürfte diese Erfahrung die Lehre von der Kalkmetastase nicht zu gefährden im Stande sein. Denn die Zahl der Fälle, in der man die typischen Verkalkungen mit Knochenaffectionen vergesellschaftet fand, ist doch gegenüber den drei negativen Befunden von so erdrückendem Uebergewicht, dass wir die Combination der in Rede stehenden Kalkinkrustation mit Knochenleiden als Regel, die unerklärten Lungenverkalkungen als Ausnahme hinstellen müssen, eine Ausnahme, die der Auffassung ersterer als Kalkmetastasen nicht den Boden entzieht. Ist es denn undenkbar, dass eine Kalkretention, wie sie durch den destructiven Knochenprocess und die unvollkommene Kalkausscheidung herbeigeführt wird, nicht auch einmal in Folge anderer Störungen in dem chemischen Haushalt des Organismus zu Stande kommt? Und dürfte man nicht annehmen, dass sich die retinirten Kalksalze dann wieder an denselben Prädilectionszellen und in derselben anatomischen Erscheinungsform niederschlügen[1])? Wir

[1]) Litten (Virch. Arch., Bd. 83, S. 544) erwähnt, dass sich bei Kaninchen, denen die Gallengänge unterbunden sind, kleine Kalkknoten, „Kalk-

Digitized by Google

möchten also noch nicht glauben, dass das seltene Vorkommen solcher Verkalkungen ohne nachweisbares Knochenleiden die Lehre von der Kalkmetastase zu beseitigen vermag. Es ist dieses allerdings auch nicht das einzige Moment, welches Kockel bewogen hat, den Begriff von der Kalkmetastase in Zweifel zu ziehen. Dieser Forscher erinnert daran, dass nicht nur bei Individuen mit völlig normalem Knochensystem pathologische Verkalkungen auftreten, sondern auch daran, dass trotz ausgedehnter Resorptionsprocesse am Skelett (Osteomalacie, Osteoporose etc.) Verkalkungen häufig ausbleiben. Aber auch der letzterwähnte Umstand wird verständlich, wenn man erwägt, dass einmal bei einfachen Osteoporosen (senilen, marantischen) die Kalkresorption nicht wesentlich erhöht zu sein braucht und dann bei Osteomalacie wie bei anderen Einschmelzungsprocessen am Skelett eine Kalkretention im Organismus gar nicht eintritt, wenn eine correspondirende Ausscheidung aus dem Körper stattfindet. Wird bei Osteomalacie doch sogar kalkfreies Knochengewebe neugebildet! Einen besonderen Accent legt Kockel sodann auf den von ihm erhobenen Befund von Verkalkungen an typischen Herzfehlerlungen, in denen er mikroskopische Inkrustationen nachwies, die sowohl Kalk- wie Eisenreactionen geben. Es ist aber noch nicht über jeden Zweifel erhaben, ob man diese Befunde ohne Weiteres mit den anatomischen Bildern bei der Kalkmetastase zu identificiren berechtigt ist, da bei den Kalkablagerungen in diesen Stauungslungen mehrere Abweichungen von dem Verhalten der Kalkmetastasen zu verzeichnen sind. Einmal war hier, wie der Forscher selbst anmerkt, die Ausdehnung der Petrification im Gegensatze zu den meisten Fällen von Kalkmetastase nur von mikroskopischen Dimensionen. Dann weicht die gleichzeitige Imprägnation mit Kalk und Eisen von den rein kalkigen Inkrustationen bei der Kalkmetastase ab; es dürfte in Anbetracht der positiven Eisenreactionen nach unseren bisherigen Kenntnissen wohl kaum gestattet sein, wie Kockel es thut, bei

tophi" in verschiedenen Organen, besonders in arteriellen Gefässen ablagern, zumal, wenn man gleichzeitig eine diffuse Nephritis erzeugt. Er meint, dass die Behinderung der Ausscheidung der Kalksalze durch die Galle (bezw. und die Niere) die Ursache für diese „Kalkmetastase" abgäbe. — Mir ist es schon seit Jahren so vorgekommen, als finde man bei Lebercirrhose auffallend häufig Kalkinfarkte der Nierenpyramiden.

Digitized by Google

dem Eisengehalt die Möglichkeit einer postmortalen Imbibitation mit Eisenverbindungen zuzulassen. Auch ist zu beachten, dass bei diesen Herzfehlerlungen die kalkigen Einlagerungen sich besonders an das Gebiet carnificirter, indurirter Lungentheile hielten, während die Lungenverkalkungen bei der Kalkmetastase anscheinend vorher ganz normales Gewebe betroffen haben.

Nun theile ich durchaus die Meinung Kockel's, dass zum Zustandekommen der Kalkablagerungen eine besondere locale, sagen wir, Prädisposition der Gewebe anzunehmen ist. Wie wäre es sonst zu verstehen, dass unter den Fällen von Kalkmetastase immer wieder die Lungen, die Magenschleimhaut, die Gefässwände (Arterien, Capillaren, Lungenvenen) und die Nieren den Sitz der Kalkinkrustation darstellen? Schon Plaue macht die Entstehung der Kalkmetastasen in den Lungen, abgesehen von der Knochenzerstörung und einem Nierenleiden, noch von einer primären Erkrankung der Lungen, bestehend in Emphysem, Bronchitis oder Pneumonie abhängig, ohne die Erfüllung dieser Vorbedingungen als unerlässlich zu betrachten. Die Bronchitis an sich kann die Kalkablagerung im Lungengewebe aber kaum aufklären, und die Pneumonie könnte später entstanden sein als die Verkalkung. Kockel geht von seinen Beobachtungen an den Herzfehlerlungen aus und macht hierbei wohl mit Recht die Ernährungsstörungen im Lungengewebe für die Verkalkung verantwortlich. Er deducirt dann weiter, „dass bei Individuen, die keine Stauungsinduration der Lungen aufweisen, die der Verkalkung zu Grunde liegende Ernährungsstörung des Lungengewebes (Birch-Hirschfeld) auf Embolien oder Thrombosen innerhalb der Lungenarterien zurückzuführen ist.“ Er hebt aber selbst hervor, dass es bei hämorrhagischen Lungeninfarkten nicht zur Petrification kommt und auch sonstige Lungenembolien nur ganz ausnahmsweise die charakteristische Kalkinkrustation nach sich ziehen. Die „durch Embolie in der Ernährung herabgesetzten, nicht infarcirten Lungentheile“ verfallen der Verkalkung, weil das Blut in Folge von destructiven Erkrankungen am Skelett mit Kalksalzen überladen ist. Aber der abnorme Kalkreichthum des Blutes sei nicht die wesentliche, sondern nur die „Begleitursache“ der sogenannten Kalkmetastasen. Wenn aber der Befund von Thromben in den Lungengefässen bei Kalk-

Digitized by Google

metastasen seitens der Autoren gewöhnlich nicht verzeichnet ist, und wenn wir wissen, dass ein solcher Pfropf bei Abwesenheit eines Herzfehlers oft gar keine sichtbaren Ernährungsstörungen im Lungengewebe hervorruft, so liegt doch die Auffassung näher, dass eine mit Arterienembolie combinirte Verkalkung ihre Existenz im Wesentlichen den abnorm hohen Kalkgehalt des Blutes zu verdanken hat. — Wollen wir die Frage, warum gerade die genannten Organe von den Kalkmetastasen bevorzugt werden, genauer prüfen, so müssen wir von den anatomischen Befunden in den Organen ausgehen. Da ist zu den ersten Angaben Virchow's nicht viel hinzugekommen. In den Lungen sind die hart und rauh anzufühlenden, verschieden grossen Herde gewöhnlich lufthaltig, blass, trübe, etwa mit zartem spongiösen Knochen, Tuffstein oder „feinem Badeschwamm“ [1]) zu vergleichen. Mikroskopisch findet sich eine diffuse — bisweilen körnig beginnende — homogene Kalkinfiltration der Alveolarwände, des interstitiellen Bindegewebes. Die elastischen Fasern sind bald als Beginn des Processes bezeichnet, bald unverkalkt (Davidsohn) und die Kalkmasse an ihrer Oberfläche angelagert (Stade) gefunden. Von den Blutgefässen sind die Capillarwände bald besonders betroffen, bald frei, Venen- und Arterienwandungen, zumal ihre elastischen Lamellen mehrfach auch verkalkt gewesen. Nur Czech sah bis in das Lumen der Alveolen vordringende Kalkablagerungen, während die Alveolen sonst lufthaltig oder von Oedem bezw. von pneumonischen Producten (Plaue, Kockel) eingenommen waren. Im Magen, in dem die Verkalkungen, wie ich mit Virchow finde, den stärkeren Graden von fettiger Metamorphose sehr ähnlich sehen können, zeigte sich die Verkalkung stets im Stroma der Schleimhaut zwischen den Drüsen, jedoch nicht die ganze Länge der Drüsen einnehmend, sondern nur etwa zwei Drittel. Die Arterien verschiedener Körperregionen waren öfters verkalkt, gelegentlich selbst bis in die Adventitia. In den Nieren lag der Kalk im interstitiellen Bindegewebe oder in den Harncanälchen, bisweilen in Glomeruli, zweimal (Virchow, Kockel) an Concremente in den Harnwegen gebunden.

Wenn wir nun nach einer localen Ursache suchen, welche die im Blute kreisenden, pathologisch vermehrten Kalksalze gerade

[1]) Virchow, Cellularpathologie, S. 252.

Digitized by Google

zur Ausscheidung an den genannten Stätten veranlasst, so kann man a priori auf zwei local wirksame Momente sein Augenmerk richten. Es wäre einmal zu prüfen, ob an den genannten Orten besonders oft Gewebsschädigungen auftreten, die zu einer Attraction der Kalksalze führen, da wir aus zahlreichen Erfahrungen wissen, dass nekrotische Elemente aller Art eine besondere Neigung zur Petrification besitzen. Sodann wäre zu erwägen, ob die für Verkalkungen disponirten Orte nicht gerade solche sind, an denen Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes und der Säfte auftreten, die dem Ausfallen der Kalksalze Vorschub leisten. Keines dieser beiden Momente darf für den ganzen Vorgang der Kalkmetastase wie für die pathologische Verkalkung überhaupt ausser Acht gelassen werden. Kockel hat die Lungenverkalkungen, wie erwähnt, durch vorausgehende Ernährungsstörungen des Parenchyms zu erklären versucht, aber zugegeben, dass solche oft objectiv nicht nachweisbar sind und darum schon eine Herabsetzung der Vitalität als genügend bezeichnet. Dass ausser den completen Nekrosen den Geweben schon „eine erhebliche Schwächung und hochgradig verringerte Energie derselben" (Cohnheim[1]) der localen Verkalkung der Boden ebnet, ist ja im Hinblick auf die Verkalkung derber Schwielen etc. nicht abzustreiten. Aber auch eine solche „erhebliche" Ernährungsstörung ist als constanter Vorläufer der metastatischen Lungenverkalkung nicht festzustellen. Die Schwierigkeiten wachsen, wenn man die Verkalkungen in den anderen Organen von demselben Gesichtspunkte aus betrachten will. Oder soll man sich bei der bisher nur bei Kalkmetastase beobachteten eigenartigen Magenverkalkung auch eine präexistirende Ernährungsstörung der Schleimhaut vorstellen, die nur das — ja allein verkalkende — Stroma schädigt, während die sonst viel empfindlicheren Drüsenelemente frei von Verkalkung bleiben? Wir möchten mit Kockel glauben, dass in ihrer Ernährung geschädigte Gewebe bei Uebersättigung des Blutes mit Kalksalzen verkalken, noch leichter verkalken als sonst, und haben schon den singulären Fall von Leberverkalkung als Kalkmetastase (bei Babes) oben in diesem Sinne gedeutet. Es ist ferner sehr wohl anzunehmen, dass auch sonst bisweilen, z. B. bei manchen Nierenverkalkungen

[1]) Vorlesungen über allgemeine Pathologie 1882, Bd. I, S. 620.

Digitized by Google

(im Epithel und Lumen der Harncanälchen) analoge Verhältnisse mitspielen. Aber es ist bisher nicht nachgewiesen, dass alles Gewebe, das den Sitz von Kalkmetastasen darstellt, vorher zu Ernährungsstörungen besonders disponirt und in seiner Vitalität geschädigt war. Dagegen will es uns scheinen, als liesse sich die andere oben geäusserte Idee auch für die Kalkmetastasen geltend machen, dass nämlich an den Orten der Verkalkung die Bedingungen zur Präcipitation der Kalksalze sich durch locale Veränderungen der Säfte günstiger gestalten. Schon Virchow[1]) meint von den Kalkinfarcten in den Nierenpyramiden, mit denen er die Erscheinung der Kalkmetastase parallelisirt, dass erstere wahrscheinlich unter der Einwirkung alkalischer Harnbestandtheile zu Stande kommen. Zur Erklärung der Verkalkungen auf und in der Intima des Arteriensystems hat Küttner in seinem Falle schon auf das gleichzeitige Freisein der Venen und die Bedeutung des CO_2 im Blute hingewiesen, welche die Kalksalze in Lösung erhält. Werden die letzteren abnorm reichlich, so genügt die CO_2 im arteriellen Blut nicht mehr zu ihrer Lösung und gestattet ihnen, sich auszuscheiden. Küttner bemühte sich auch bereits, die Kalkmetastasen der Lungen in analoger Weise zu erklären; hier könnte durch die respiratorische Abgabe der CO_2 die Ausscheidung der Kalksalze in der Wand der Alveolen begünstigt werden. Es ist auch beachtenswerth, dass man bisher bei dem Process der Kalkmetastasen Venenverkalkungen nur in den Lungenvenen constatirt hat[2]). Aehnlich lagen auch die Verhältnisse bei der Kalkablagerung im linken Vorhof eines 27jährigen Mannes „ohne nennenswerthe Verdickung der umliegenden Theile", welche Davidsohn beobachtet hat. Darf man nun nicht annehmen, dass im Magen und zuweilen auch in den Nieren das ausgeschiedene saure Secret die Gewebssäfte am Ort der Secretion säureärmer und damit zur Lösung des Kalküberschusses weniger geeignet macht? So liesse sich die Thatsache erklären, dass die Magenverkalkung im Stroma sitzt und gewöhnlich nicht die ganze Drüsenlänge einnimmt. Bleibt es

[1]) Virch. Arch., Bd. 8, S. 112. — [2]) Der Einwand Cohnheim's, dass das ausnahmslose Fehlen der Verkalkung in den Lungenvenen gegen die Bedeutung der CO_2-Spannung des Blutes für die senile Gefässverkalkung spricht (l. c., S. 623), gilt also für die Fälle von Kalkmetastase nicht.

Digitized by Google

doch auffallend, dass die drei Lieblingssitze für die metastatische Verkalkung, Lunge, Magen und Niere, ein gemeinsames Attribut in der Ausscheidung eines sauren Productes besitzen.

Fassen wir die natürlich durch unsere eigenen folgenden Untersuchungen beeinflussten Resultate zusammen, so möchten wir glauben, dass die Lehre von der Kalkmetastase noch heute volle Beachtung verdient. Unsere beiden jetzt mitzutheilenden Fälle reden ihr nicht nur das Wort, sondern zeigen auch, dass sie für die Entdeckung von Knochenerkrankungen einen geradezu heuristischen Werth gewinnen kann.

---

1. Beobachtung.

Bei dem 37jährigen Schneider W. P. hatte sich aus einem Naevus pigmentosus an der Hinterfläche des rechten Unterschenkels ein Tumor entwickelt, zu dem sich alsbald Metastasen in der rechten Leistengegend gesellten. In den von Herrn Prof. v. Eiselsberg exstirpirten Tumoren fand ich partiell melanotisch pigmentirte, grosszellige Rundzellensarkome, deren Zellen zum Theil Glycogen enthielten. Der Patient ging etwa einen Monat nach der Operation zu Grunde. Bei der Section zeigten sich disseminirte (pigment- und glycogenfreie) Geschwülste in den Hautdecken, am Epicard, unter dem Endocard, in der Leber, in der linken Nebenniere und Niere, im Pancreas. Ferner bestanden die Knochensubstanz zerstörende Tumorknoten im Sternum, in der dritten und sechsten Rippe, an der ersteren eine Spontanfractur erzeugend. Eine von der Dura ausgehende Geschwulstplatte hatte das Stirnbein durchfressen. Der Körper des zweiten Lendenwirbels war zur Hälfte durch Tumorgewebe zerstört, ebenso ein grosser Theil des linken Darmbeines. Die Lungen zeigten eitrige Bronchitis und starkes Emphysem, die Nieren hämorrhagische Nephritis und Thrombose der kleinen Nierenvenen. In der Magenschleimhaut, die im Ganzen blass erschien, fielen an der vorderen Wand zahlreiche opake Flecke auf, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als diffuse, homogene Verkalkungen des Stroma der Schleimhaut zu erkennen gaben. Dieselben besassen eine etwas unregelmässige Vertheilung, indem sich die von

Digitized by Google

der Petrification betroffenen Partieen bald mehr bald weniger weit zwischen den Drüsen ausdehnten, bald kleine Abschnitte ganz freiliessen. Die Verkalkung begann manchmal schon dicht oberhalb der Muscularis mucosae, bald etwas höher, erreichte aber fast nie den freien Rand der Schleimhaut. Auch vereinzelte Arterien der Submucosa nahmen mit ihrer Intima und dem anstossenden Theil der Muscularis, aber nur mit einem Abschnitt ihrer Circumferenz an der Verkalkung Theil. — Hier liegt ein allen Anforderungen der Virchow'schen Lehre genügender Fall von Kalkmetastase der Magenschleimhaut vor. Ausgedehnte sarkomatöse Knochenzerstörung führte zur Kalküberladung des Blutes, das sich wegen der mit Nierenvenenthrombose complicirten Nephritis seines Kalküberschusses nicht entledigen konnte.

---

2. Beobachtung.

Dieselbe ist nach den verschiedensten Seiten von Interesse und führte zu unerwarteten Aufschlüssen.

Aus dem mir von Herrn Geheimrath Lichtheim gütigst zur Einsicht gewährten Krankenjournal entnehme ich Folgendes. Die 54jährige Wirthschafterin F. W. leidet seit fünf Jahren an einer Struma, ohne Atembeschwerden zu empfinden. Vor 13 Monaten stürzte sie von einem hochbeladenen Getreidewagen auf die linke Seite, wonach sich sofort Kreuzschmerzen einstellten, die bestehen blieben und die Patientin schliesslich zur Bettruhe zwangen. Seit neun Monaten ist der Harn eitrig getrübt. Vor drei Wochen trat ein Nierensteinkolikanfall ein, wobei zwei erbsengrosse, bröcklige Concremente aus kohlensaurem Kalk abgingen. Die klinische Untersuchung ergab mässige Magerkeit, eine kleine Struma am Halse, Beweglichkeit der rechten Niere, Druckempfindlichkeit der linken Nierengegend, eitrig getrübten, schwach sauren, Bac. Coli enthaltenden Harn. Drei Tage vor dem Tode traten plötzlich heftige Schmerzen in der linken Nierengegend und Erbrechen auf, Fieber stellte sich ein und plötzlich trat am 2. November 1900 der Tod ein.

Bei der Section fand ich zunächst eine Struma mit einem weichen medialen Knoten über dem Jugulum, die sich nach Aus-

Digitized by Google

lösung des Sternum in Gestalt eines $7^1/_2$ cm langen und 6 cm breiten harten Zapfens in das vordere Mediastinum vorschob und noch einen Fortsatz unter das linke Schlüsselbein sandte. Die Schilddrüsenarterien zeigen vielfach eine starre, verkalkte Wand. Während die Struma am Halse das gewöhnliche Verhalten hyperplastischen körnigen Schilddrüsengewebes darbietet, bis auf den abgegrenzten, mehr gallertig-weichen Knoten, ist die substernale, an das Hauptorgan durch lockeres Zellgewebe innig angeheftete, etwa keilförmig gestaltete Struma meist derb, von rosig-weisser Farbe, erscheint mehr solid und schliesst in den unteren Theilen einen nekrotischen Bezirk mit ausgedehnter Verkalkung ein. — An der linken Lunge, deren Oberfläche frei von Adhäsionen ist, erscheint das Gewebe im Ganzen weich und knisternd, doch fallen sogleich mehrere harte Herde unter der Pleura beider Lappen auf. Am Oberlappen liegt ein solcher Herd von 3 cm Länge in den vorderen Abschnitten, wo er sich allmählich in die Umgebung verliert. Auf dem Querschnitt zeigt er sich aus mehreren kleinen, hirsekorn- bis linsengrossen etwas prominirenden Inselchen zusammengesetzt, die ein feines Netz kalkig harter Bälkchen einschliessen und so an spongiösen Knochen erinnern. Im Innern der trüben, weisslichen Herdchen sind noch Fleckchen rothen Lungengewebes erkennbar. Kleine wie Sandkörner anzufühlende Knötchen liegen am vorderen Rande des Oberlappens. Ein zweiter, grösserer, etwa haselnussgrosser, gleichartiger Herd, der sich auch mit dem Messer ganz gut durchschneiden lässt, befindet sich am hinteren Rande des Oberlappens. Ein weiterer Herd sitzt im linken Unterlappen und tritt an der Lungenbasis in Form miliarer Körnchen und Körnchenhaufen zu Tage; auf dem Querschnitt zerlegt er sich in eine grössere Zahl unter dem Messer kratzender, lobulär gezeichneter Herdchen. Ausserdem zeigt sich im Unterlappen ein kirschengrosser und einige kleinere Geschwulstknoten. In mehreren grösseren Aesten der linken Lungenarterie sind platt rundliche, meist verkalkte Stränge mit unebener Oberfläche vorhanden, die theils wandständig sitzen, theils brückenartig durch das Arterienlumen ziehen. Bronchialknorpel verkalkt.

In der rechten Lunge, deren glatte Pleura nirgends adhärent ist, finden sich wieder neben einigen Tumorknötchen

Digitized by Google

mehrere grosse verkalkte Herde. Der grösste liegt im Mittellappen, ist 4 cm lang und dringt als breiter Streifen $1^1/_2$ cm in die Tiefe, von weisslichem, bimsteinartigem Aussehen. Ein kleinerer liegt mehr nach der Mittellinie ebenfalls im Mittellappen. Nahe der Spitze des Unterlappens bildet ein Herd etwa einen Keil von $2^1/_2$ cm Länge, während sich in den hinteren Abschnitten des Unterlappens in einem etwa hühnereigrossen Bezirk mehrere gleich beschaffene harte Herde und Herdchen mehr oder weniger dicht neben einander entwickelt haben; einzelne subpleural gelegene zeigen etwas keilförmige Gestalt. Auch in den Aesten der rechten Lungenarterie stecken verkalkte Pfröpfe. Die Milz ist vergrössert, 16, 10, $3^1/_2$ cm.

Im Umfange der linken Niere ist das Zellgewebe eitrig infiltrirt. Die Eiterung greift nach abwärts bis in den Psoas ein, reicht medialwärts bis nahe an die Lendenwirbelsäule. Ausserdem erscheint die Umgebung des linken Ureters fibrös verdichtet. Die linke Niere ist grob granulirt, ziemlich derb, in der Rinde und den abgeflachten Pyramiden weisse Stippchen und Streifchen, im Mark auch eitergelbe Striche. Eitrige Pyelitis. Neben dem Abgange des Ureters ein von einer Seite schon strahlig vernarbter, unregelmässig spaltförmiger Defect im Nierenbecken, durch den die Sonde in das eitrig infiltrirte, retroperitoneale Zellgewebe vordringt. Im linken Ureter stecken oberhalb seiner Blasenmündung gelblich-weisse bröcklige Concrementkrümel. — Die rechte Niere ist ebenfalls granulirt und derb, ihre verschmälerte Rinde und das Mark von zahlreichen weisslichen Pünktchen und Streifen durchsetzt. Eitrige Pyelitis mit vielen gelblich-weissen Concrementen, die zum Theil als grobe Krümel die Kelche erfüllen, von kreidiger, zerdrückbarer Beschaffenheit. Eine Schleimhautnarbe, 2 cm vom Abgange des rechten Ureters, in dessen Anfangsstück ein bohnengrosser Stein eingeschlossen ist. Leichte Cystitis. — Ein linsengrosser weisser Fleck in der Magenschleimhaut. — In den anderen Organen keine besonderen Befunde; über das Knochensystem folgen alsbald einige Bemerkungen.

Die anatomischen Erhebungen waren so reichhaltig, dass es zunächst galt, die einzelnen Veränderungen zu einem übersichtlichen Gesammtbilde zu vereinigen. Die im klinischen

Digitized by Google

Verlauf nur als einfacher Kropf imponirende Schilddrüsenvergrösserung entpuppte sich nur als Theil einer grösseren substernalen Struma, die nach ihrem Aussehen und den Lungenmetastasen als Carcinom anzusprechen war. Neben diesen Befunden fiel die grosse Zahl der Verkalkungen auf, die im Körper der Verstorbenen entwickelt waren. Am meisten imponirten die umfangreichen Kalkinkrustationen der Lungen. Die meist nur partiell obturirenden Thromben in den Lungenarterien waren fast völlig verkalkt und dürften seiner Zeit aus den Venen der Struma ausgeschwemmt sein. Mehrere Schilddrüsenarterien waren stark verkalkt, ebenso wie ein Theil des Schildrüsentumors. Die kleinen disseminirten Stippchen in den durch chronische und links auch durch eiterige Nephritis veränderten Nieren mussten auf Kalkeinlagerungen bezogen werden und ebenso waren Kalkconcremente in den Harnwegen entstanden, wo sich zugleich ein eitriger Katarrh zeigte. Die Concretionen hatten in beiden Nierenbecken Geschwüre erzeugt, von denen das Ulcus der rechten Seite vernarbt war, das der linken nach Perforation des Beckens zu einer ausgedehnten retroperitonealen Phlegmone geführt hatte. Die als Folge einer allgemeinen Neigung zur Verkalkung entstandenen Concremente hatten das ganze klinische Bild beherrscht und trugen eine wesentliche Schuld an dem Tode der Kranken. So musste denn schon bei der Obduction wegen der Fülle der Petrificationen, zumal wegen der an Kalkmetastasen gemahnenden Lungenveränderungen die Frage nach dem Verhalten des Knochensystems gestellt werden. Was lag nun näher, als bei einem Schilddrüsenkrebs an Knochenmetastasen zu denken? An wenigen Rippen fühlte man bei der Betastung in der Nähe ihrer Wirbelgelenke ein paar ganz kleine Exostosen, aber weder hier noch in der Wirbelsäule, noch an einem herausgenommenen Stück des Femur war nach der Durchsägung eine Spur von Tumorbildung zu entdecken. Es fiel nur auf, dass die Spongiosa der Rippen weitmaschig war, dass auch in den Wirbeln weite Markräume bis zur Linsengrösse, oft zu mehreren hinter einander vorhanden waren. Sodann liessen sich die Knochenbälkchen leichter eindrücken als sonst. (Diese Veränderung trat später an den macerirten Wirbeln, an Körpern wie Bögen, noch anschaulicher hervor, wo die Bälkchen oft als zarte Blättchen,

Digitized by Google

vereinzelte selbst wie Knochenfäden erschienen.) Die Knochenveränderung, welche sich dem blossen Auge darbot, bestand demnach in einer Osteoporose, die man zunächst bei einer 54jährigen, von so schweren Leiden betroffenen Frau als Ausdruck einer senilen und marantischen Atrophie hätte auffassen mögen. Aber lag dann ein Anlass zu einer so eminent gesteigerten Kalkresorption und -retention vor, wie sie sich durch die multiplen Verkalkungen verrieth? Wenn hier wirklich nur diese banale Form der Knochenatrophie entwickelt war, so würde auch hier über ihre ätiologische Bedeutung für die Kalkmetastasen ein Fragezeichen zu setzen sein. Das Mikroskop musste entscheiden.

Die histologische Untersuchung brachte zunächst für die übrigen Organe noch folgende Bestätigungen und Erweiterungen der makroskopischen Befunde. Die substernale Struma zeigte das Bild eines Carcinoms, in welchem dicht gestellte Epithelstränge aus cubischen, seltener cylindrischen Zellformen durch ein spärliches Bindegewebsstroma getrennt wurden. Auch an den Stellen, wo das blosse Auge keine Petrification bemerkte, fanden sich verstreute necrotische Herdchen mit auffallender Neigung zur Verkalkung. Von den Lungenmetastasen ist erwähnenswerth, dass sich zwischen den durch weite Blutgefässe unterbrochenen Zellmassen eigenartige, meist runde wie Colloidklümpchen aussehende Bildungen einlagerten, die sich nach van Gieson rothfärbten, mithin als Product des hyalin umgewandelten Bindegewebes anzusprechen waren. In den peripherischen Theilen der grossen Lungenmetastase bestand schollige und diffuse Verkalkung des neugebildeten Bindegewebes einschliesslich mehrerer hyaliner Kugeln.

Die Verkalkungsherde der Lungen zeigen am frischen Präparat breite, glasig glänzende, farblose, die Alveolen umrahmende Spangen, bisweilen mit knorrig-warziger Oberfläche, die bei Zusatz von Salzsäure vielfach unter lebhafter Gasentwickelung verschwinden. Wie ganz schwache Vergrösserungen lehren, setzt sich ein makroskopischer Incrustationsherd aus einer Summe kleiner Herdchen zusammen, indem in ihrem Umfange schwankende Gruppen verkalkter Alveolarwände mit noch unverkalkten alterniren. An decalcinirten und in Hämatoxylin gefärbten (in Celloidin eingebetteten) Schnitten sieht man schon mit blossem

Digitized by Google

Auge die erhaltene Lungenstructur mit deutlichen, oft sogar erweiterten Lungenbläschen. An solchen Schnitten bemerkt man auch die Anfänge der Verkalkung an tiefblau gefärbten Flecken und Streifen in den sonst noch unverkalkten Alveolarwänden. In ihrer vollen Entwickelung tritt die Verkalkung in Gestalt dunkelblauer Ringe hervor, die dem incrustirten Bindegewebe der verbreiterten Alveolarsepta entsprechen. Behandlungen der ungefärbten Schnitte mit concentrirten Säuren resp. Alkalien oder Färbungen der elastischen Elemente nach Weigert bezw. mit Orceïn ergeben, dass die in ihrer Färbbarkeit und in ihrem Aussehen unveränderten elastischen Fasern durch die verkalkten Alveolarwände hindurchziehen, indem sie nur hier und da eine von Kockel und Davidsohn bereits beobachtete Durchtrennung, Fragmentirung erfahren haben. Die schon durch die Kalkeinlagerung verdickten Alveolarwände nehmen nun oft noch dadurch an Breite zu, dass sich neues, meist zellreiches Bindegewebe nach dem Lumen hin entwickelt, den manchmal postmortal abgelösten Kranz des wohlerhaltenen Alveolarepithels vor sich herschiebend. Die Epithelien sind vielfach hypertrophisch vergrössert, selbst gewuchert. Mit zahlreichen Epithelien, mehrkernigen Leukocyten, stellenweise auch mit körnigem und fädigem Fibrin sind diese Alveolen an mehreren Stellen erfüllt, während sie an anderen Orten durch junges Bindegewebe vollständig verschlossen sind. Nur an einigen Punkten ragen strahlig-krystallinische Kalkdrusen in das Lumen emphysematös ausgedehnter Alveolarräume hinein, wie das Czech bereits gesehen hat. — Die stark injicirten Blutgefässe der Lunge sind frei von Verkalkung, vereinzelte Arterienzweige enthalten pigmentirte Thromben. Das Lungengewebe zwischen den verkalkten Bezirken zeigt wohl noch in der nächsten Nachbarschaft der Incrustationsherde Erscheinungen interstitieller Pneumonie, weiterhin aber normales Aussehen oder nur auf Oedem zu beziehende Veränderungen: Die von weiten Blutgefässen durchsponnenen Alveolarwände erscheinen etwas verbreitert und hyalin, die Alveolarlumina von körnigem Inhalt eingenommen. — So reihen sich diese Verkalkungsherde der Lungen den früheren Befunden bei Kalkmetastasen durchaus an und entsprechen besonders der ersten Beobachtung von Kockel. Obwohl auch in unserem Falle thrombotische Verschlüsse bezw.

Digitized by Google

Verengerungen der Arterienäste vorhanden sind, fehlen regressive Veränderungen im Lungenparenchym, ja in den verkalkten Herden wuchert sogar noch Bindegewebe und Alveolarepithel, welch letzteres auch in den anderen Fällen nicht verkalkt war. Doch ist keineswegs auszuschliessen, dass eine durch die Verlegung von Arterienzweigen bedingte Stromverlangsamung die Präcipitation der Kalksalze (durch reichlichere CO_2-Abgabe?) begünstigt hat. — In den Nieren lagen die zahlreichen rundlichen oder mehr gestreckten Verkalkungen in Rinde und Mark, theils in Harncanälchen, theils im Bindegewebe; manche unregelmässig gestalteten Herdchen zeigten keine distinkte Beschränkung auf einzelne Nierenbestandtheile. In wenigen der verödeten Glomeruli hatte eine Kalkincrustation begonnen. In den Pyramiden waren ein paar kleine verkalkte Bildungen von „Fremdkörper"-Riesenzellen theilweise umschlossen. — Der grösste Nierenstein zeigte nach der Entkalkung und Einbettung in Celloidin ein unregelmässiges, von Spalten durchbrochenes organisches Gerüst aus körnigem und faserigem Material. In verdünntem Carbolfuchsin gefärbte Schnitte liessen (bei Immersion) reichliche, zum Theil noch recht gut gefärbte Häufchen von Bacterien, besonders von mannigfachen Bacillenformen erkennen. Die Concremente sind also Producte der Pyelitis, unter dem Einflusse des kalkhaltigen Harns entstanden.

Die mikroskopischen Ergebnisse der bisher geschilderten Organe harmonirten mit den sonstigen Befunden bei Kalkmetastasen, und so lenkte sich dann alle Aufmerksamkeit auf die Knochen. Da die makroskopische Prüfung keine Krebsmetastasen, sondern nur die Erscheinungen einer Osteoporose zu Tage gefördert hatte, wurden sofort nach der Section von den Rippen und anderen Knochen frische Markpräparate hergestellt, die auch nichts von Tumorzellen, sondern nur die typischen Elemente des rothen Markes lieferten. Eines fiel indessen alsbald auf. In jedem frischen Präparat fanden sich mehrere Myeloplaxen. Wer viel solcher Knochenmarkpräparate vom erwachsenen Menschen untersucht hat, weiss, wie selten man da Riesenzellen zu Gesicht bekommt. Daher wurden grosse Scheiben von Wirbelkörpern und vom Kreuzbein in Formol und Alkohol gehärtet und auf Schnitten untersucht. Das Bild, das sich in jedem mikroskopi-

Digitized by Google

schen Schnitt aller untersuchten Knochentheile darbot, war völlig überraschend und schön. Selten, vielleicht noch nie hat man den reinen, uncomplicirten Vorgang der progredienten Knochenresorption mittelst Osteoclasten in so anschaulicher und ausgedehnter Weise beobachtet. Die Veränderungen sind in den einzelnen Schnitten in ihrer Form und Ausdehnung so wenig abweichend, dass ein gemeinsames Uebersichtsbild über das mikroskopische Verhalten der Knochen entworfen werden kann. Blickt man bei ganz schwacher Vergrösserung mitten in die Spongiosa (von Wirbel oder Kreuzbein) hinein, so erkennt man, dass die Knochenbälkchen in merkwürdiger Weise verändert sind. Mitten im Centrum der allermeisten Bälkchen fällt ein Bindegewebsstreifen auf, der sich im Verhältniss zu dem umgebenden Markgewebe durch grössere Kernarmuth auszeichnet und das einzelne Knochenbälkchen (im Längsschnitt) in zwei „Hälften" zu theilen scheint, welche er deutlich aus einander drängt. Dieser Bindegewebszug ist gewöhnlich so breit, wie beide „Hälften" der Knochenbälkchen zusammen, vielfach aber noch wesentlich breiter. Von seiner centralen, axialen Entwickelung überzeugt man sich sowohl an Längsschnitten, wo ihn zwei in ihrer Breite wechselnde Knochenleisten aussen begrenzen und umrahmen, als auch an Querschnitten, wo der Knochen einen Ring um ihn bildet. Es steckt also gewissermaassen ein Bindegewebsbalken in einer knöchernen Hülse, ersterer ist neugebildet, letztere das durchwachsene alte Knochenbälkchen. Durch weite Gesichtsfelder, ja manchmal selbst durch den grössten Theil des Knochens hindurch, lässt sich verfolgen, wie das Gerüst der Knochenbälkchen von solchen Bindegewebsstrassen durchbrochen ist (Taf. V, Fig. 1). Hier und da ist ein noch solider Knochenbalken eingeschaltet, besonders an einzelnen peripherischen Abschnitten der Knochen, wo das Mark fast reines Fettmark darstellt. Bisweilen liegt ein kleines Knochenpartikelchen mitten im jungen Bindegewebe eingeschlossen. An mehreren Stellen ist die den Bindegewebsstreifen umfassende Knochensubstanz unterbrochen, und dann stösst dieses „Fasermark" unmittelbar an das kernreiche Markgewebe. Die Umwandlung der Knochenbälkchen beginnt unmittelbar am Periost bezw. den Zwischenwirbelscheiben und betrifft den ganzen Knochenquerschnitt mit Ausnahme ver-

Digitized by Google

einzelter kleiner Bezirke. Bei der gleichen, ganz schwachen Vergrösserung fällt zugleich noch auf, dass in dem neugebildeten Bindegewebe oft eine beträchtliche Menge von Blutgefässen enthalten ist und dann besonders, ja zuerst das Auge auf sich ziehend, eine grosse Zahl kernreicher Elemente, die gewissermaassen die Grenze zwischen Bindegewebe und Knochensubstanz markiren. Stärkere Vergrösserungen beweisen (Taf. V, Fig. 2), dass es sich um zahllose typische Osteoclasten handelt, die fast stets in entsprechenden Lacunen des Knochens sitzen und für die allerorten fortschreitende lacunäre Resorption des Knochens Zeugniss ablegen. Von der Menge der Riesenzellen wird man sich eine Vorstellung machen, wenn ich angebe, dass ich in manchen Gesichtsfeldern 40, 60, 80 Exemplare derselben zählen konnte, die sich oft in ununterbrochener Reihe an die centralen Knochenränder anschmiegten. Durch den Process der lacunären Einschmelzung werden die inneren, centralen Flächen der ausgehöhlten Bälkchen grubig, uneben. So erhalten die beiden „Hälften" des Spongiosabalkens ganz verschiedene Dicke; es bleibt weiterhin nur noch ein dünnes Knochenblättchen sichtbar, bis auch dieses durchbrochen wird. Von diesen Lücken im Bälkchen sind wohl andere, mehr glatte, mit abgerundeten Rändern versehene Oeffnungen zu trennen, durch die das gefässhaltige Bindegewebe zuerst in den Knochen hineingewachsen ist. Jedenfalls kann man schliesslich auf fibröse Balken stossen, die nur von einzelnen, breiten oder ganz feinen Knochenstücken gegen das Mark abgegrenzt sind. Bei starker Vergrösserung tritt auch der Unterschied zwischen Mark und neugebildetem Gewebe scharf hervor. In dem Knochenmark sind noch an den Schnitten viele typische Charaktere ausgeprägt: Zahllose, oft eosinophil granulirte Markzellen, mit einzelnen Fettzellen untermischt, Lymphocyten, hämosiderinhaltige Zellen und eingestreute Myeloplaxen, die sich oft durch ihre dunkelgefärbte, unregelmässig fragmentirte Kernfigur und durch die geringere Affinität ihres Protoplasmaleibes zu Methylenblau von den Osteoclasten unterscheiden. Während sich das Mark also in einer Weise zu verhalten scheint, als ginge es das Schicksal der Knochenbälkchen nichts an, ist aus der Umgebung der Bälkchen, die übrigens zuweilen auch an ihrer Aussenseite von einer

Digitized by Google

schmalen Bindegewebszone mit ganz selten sichtbaren Osteoclasten umschlossen sind, ein gefässhaltiges Bindegewebe in die Knochensubstanz eingedrungen, indem Osteoclasten oft als Pioniere vorausziehen. In dem Bindegewebe ist eine deutlich fibrilläre Grundsubstanz ohne elastische Fasern entwickelt, liegen ferner ziemlich reichliche, grosse, spindel- oder sternförmige Bindegewebszellen mit einem bläschenförmigen Kern und ein bis zwei Kernkörperchen gleichmässig vertheilt. Daneben sind einerseits schon einzelne platte Bindegewebszellen und -kerne, andererseits Zellen in Karyokinese und solche mit mehreren Kernen nachzuweisen, bis dann in den Lacunen des Knochenrandes die charakteristischen Osteoclasten mit ihrem grossen rundlichen oder langgestreckten Zellkörper und ihren vielen, bis 20 und noch mehr Kernen auftreten. Das Bindegewebe hat nur an vereinzelten Stellen im Innern der Knochen eine schmale, junge Knochenschicht neugebildet. Auch die mitten im Bindegewebe hier und da liegenden Knochenreste sind von Osteoclasten umlagert, so dass man durch Anhäufung dieser Elemente auf letzte Knochenpartikel aufmerksam gemacht wird; schwinden auch diese, so bleiben die Riesenzellen als Denkzeichen übrig. — Die im Bindegewebe reichlich vorhandenen Blutgefässe sind äusserst zartwandig, meist mit Blut gefüllt, selten von Leukocyten umgeben. — Noch bleibt zu erwähnen, dass es weder an unentkalkten Gefrierschnitten noch an entkalkten, mit neutralem Carmin oder Orange gefärbten Schnitten gelang, osteoides Gewebe aufzufinden.

So gestaltete sich die Knochenveränderung in jedem mikroskopischen Schnitte als Resorptionsvorgang von einer In- und Extensität, wie man ihn nach dem makroskopischen Verhalten der Knochen nicht vermuthet hätte. Die Veränderung wäre wahrscheinlich übersehen worden, wenn mich die Kalkmetastasen nicht auf die Suche nach einem Knochenleiden geschickt hätten.

Dieser Process der floriden, progressiven Atrophie der Knochen muss als ganz eigenartig bezeichnet werden. Dass er nicht dem gewöhnlichen Vorgang einer senilen oder marantischen Atrophie entspricht, bedarf nach den früheren Bemerkungen bei der sinnfälligen Fülle von Osteoclasten keiner weiteren Erörterung. Mein Bemühen, eine ganz entsprechende Knochenaffection in anderen Aufzeichnungen der Literatur wiederzufinden,

Digitized by Google

wurde nicht von Erfolg gekrönt. Der ziemlich gleiche Intensitätsgrad der Erkrankung, die gleichmässige Ausdehnung der Veränderung in den untersuchten Knochen, die reine progrediente Form der lacunären Knocheneinschmelzung ohne erkennbaren localen Grund für dieselbe bleiben die Besonderheiten des Processes. — In der französischen Literatur existiren Mittheilungen von Debove[1]) über eine „progressive Osteoporose", ein Name, den ich auch statt des in der Ueberschrift stehenden hätte wählen können. Ich habe die Bezeichnung: progressive Knochenatrophie benutzen müssen, da die Schilderungen Debove's sich mit meinem Befunde nicht decken. Dieser Autor beobachtete bei Kranken (drei Frauen und ein Mann) eine Deformirung des Brustkorbes (Wirbelsäule, Sternum, Clavicula), die sich unter Schmerzen ausbildete und progressiv wurde. Bei zwei Patienten, die unter Dyspnoe an einer „Congestion pulmonaire" zu Grunde gingen, konnte die Autopsie gemacht werden. Das Gewebe der deformirten Knochen war nicht erweicht, aber, zumal an den Rippen, von vermehrter Flexibilität, von verminderter Resistenz, was auf einer ausgebildeten Osteoporose beruhte. Die Extremitäten erschienen zu Lebzeiten nicht erkrankt, bei der Section waren aber auch Oberschenkel und Beckenknochen betroffen, wenn auch weniger als die Knochen am Thorax. Mikroskopisch fand sich „keine Veränderung, welche berichtet zu werden verdiente". Der progressive Charakter der Debove'schen Fälle von Osteoporose sprach sich also im klinischen Verlauf — in einem Fall begann das Leiden schon in der Kindheit — aus und nicht, wie in unserer Beobachtung, im histologischen Bilde.

Es ist aber noch die Frage aufzuwerfen, ob sich das hier geschilderte Knochenleiden nicht bei längerem Bestande zu einer deformirenden Ostitis von Paget entwickelt hätte, eine Krankheit, die bei ihrem chronischen Verlauf nur ausnahmsweise einmal in frühen Entwickelungsperioden zur anatomischen Controle kommen wird. Klinisch sind in unserem Falle Symptome einer Knochenaffection überhaupt nicht warnehmbar gewesen. Ana-

[1]) a) De l'ostéoporose progressive. Bulletin de l'Académie de Médecine. 3. Série, t. 38, 1897, p. 81. b) La médecine moderne 1898, p. 257. Letzteres war mir im Original unzugänglich, ist bei Sternberg in Nothnagel's specieller Pathol. und Ther., Bd. VII, II, 2, S. 83 referirt.

Digitized by Google

tomisch fehlten in dem Sectionsbilde gegenüber der Ostitis deformans die typischen Deformitäten, sah das Femur kaum verändert aus und war von Knochenneubildung fast nichts zu bemerken. Stilling[1]) hat in seinen Fällen von Ostitis deformans auch solche Theile des Skelets (wie die Wirbelsäule seiner 1. Beobachtung) untersucht, welche makroskopisch nur die Charaktere des senilen Knochenschwundes erkennen liessen. „Es geschah dieses in der Absicht, etwaige Anfangsstadien oder Beziehungen der Osteïtis deformans zu der Osteoporose des höheren Alters aufzufinden, welche der Betrachtung mit blossem Auge entgangen sein konnten. Freilich war diese Mühe vergeblich." Mir ist es nicht so ergangen. Vor Kurzem hatte ich Gelegenheit, den ersten Fall (für Ostpreussen) von deformirender Ostitis zu seciren. Da ein weiterer Bericht wohl noch an anderer Stelle erfolgen dürfte, sei hier nur kurz der Befund eines stark verdickten, biegsamen, fast kautschukartigen Schädels, von Spontanfracturen an den hochgradig erkrankten unteren Extremitäten und eines Schilddrüsentumors aus den Sectionsergebnissen erwähnt. Am Sternum, welches nur das makroskopische Bild der Osteoporose darbot, fanden sich mikroskopisch doch mehrere Besonderheiten. Die Knochenbälkchen waren oft von Bindegewebe und stellenweise auch von Osteoclasten umlagert, bisweilen ganze Bindegewebsbalken entstanden und an einigen Punkten Bindegewebe (mit Osteoclasten) auch mitten in die Knochenbälkchen hineingewachsen. Zugleich hatte aber auch schon eine deutliche Knochenneubildung Platz gegriffen. Jedenfalls war eine gewisse Aehnlichkeit mit den Erscheinungen unserer progressiven Knochenatrophie nicht zu leugnen.

Ob die Schilddrüsengeschwulst in irgend einem Zusammenhang mit dem Knochenprocess steht, bleibt heute noch eine offene Frage. Es steht fest, dass die Schilddrüse das Wachsthum des Skelets beeinflusst, wie sich aber Erkrankungen der Schilddrüse zu dem ausgewachsenen Skelet verhalten, darüber müssen weitere Untersuchungen entscheiden.

[1]) Virch. Arch., Bd. 119, S. 542.

Digitized by Google

Verzeichniss der Abbildungen (Tafel V).

Fig. 1. Schnitt durch einen Lendenwirbel. Zeiss Oc. I, Obj. a_3. Allseitig von Markgewebe — einzelne Fettzellen und dicht gehäufte Markzellen — umgebene Knochenbälkchen, in deren Mitte sich gefässhaltiges Bindegewebe entwickelt hat. Die dunklen Fleckchen am Knochen entsprechen Osteoclasten.

Fig. 2. Schnitt aus dem Kreuzbein. Zeiss Oc. II, Obj. BB. Die Knochenbälkchen stossen unten, oben und links an normales Markgewebe. In das Innere der Bälkchen ist ein gefässhaltiges Bindegewebe hineingewachsen. Zahlreiche Osteoclasten dringen gegen den Knochen an, meist in deutlichen Howship'schen Lacunen gelagert.

(Tabelle der für die Lehre von der Kalkmetastase in Frage kommenden Beobachtungen umstehend.)

Digitized by Google

Tabelle der für die Lehre von der Kalkmetastase in Frage kommenden Beobachtungen.

Nr.	Autor und Publicationsort	Alter und Geschlecht	Knochenaffection	Ort der Kalkablagerung	Verhalten der Nieren
1	Virchow, sein Archiv, Bd. 8, 1855.	Junges Mädchen.	Ausgedehnte Krebsknoten in fast allen grösseren Knochen des Skelets, besonders in den Wirbelkörpern und Schädelknochen.	In Becken und Kelchen der Nieren grosse Mengen einestheils sandigen, theils bröckligen, schmutzig weisslichen Niederschlags, hauptsächlich aus kohlen- und phosphorsauren Erdsalzen bestehend. Kalkmetastasen im Lungengewebe und in der Magenschleimhaut.	—
2	Virchow, ibid., Bd. 8.	Dienstmagd, 43 Jahre alt.	Keine Knochenerkrankung notirt. (Virchow bedauert, die Knochen keiner besonderen Untersuchung gewürdigt zu haben.)	Kalkige Incrustationen in der linken Lunge.	Nephritis.
3	Virchow, ibid., Bd. 8.	Mädchen, 15 Jahre alt.	Primäres gallertartiges Sarcom der linken Wange, auf das Jochbein übergreifend. Später fand sich eine Masse sarcomatöser Knoten, welche in der Schläfengegend den Knochen durchbrochen hatten. Ein weiterer Tumor lag im rechten Scheitelbein.	Mehrere Knoten kalkiger Infiltration in beiden Lungen.	Nephritis.
4	Virchow, ibid., Bd. 8. (auch bei Schläpfer, Virchow's Arch., Bd. 7, S. 160 be-	Mann, 19 Jahre alt.	Nekrose des linken Oberschenkels, seit dem dritten Lebensjahre bestehend.	Kalkige Infiltration der Magenschleimhaut.	Nephritis mit Amyloid.

Digitized by Google

	ibid., Bd. 8.	73 Jahre alt	Clavicula und einiger Rippen durch cancroide Knoten nach primärem Lippenkrebs. (Auch andere Organmetastasen.)	[illegible] tösen Stelle eine ganz dichte Kalkinfiltration der Lunge, so dass die Balken des Gewebes auf dem Durchschnitte als harte Stacheln erscheinen.	Nephritis.
6	Virchow, ibid., Bd. 8.	Mann, 26 Jahre alt.	Caries der unteren Brust- und oberen Lendenwirbel, Caries des Felsenbeines.	Die Gefässe des Hirnmarks, namentlich im Centrum semiovale beim Durchschneiden resistent, ragen auf der Schnittfläche als rauhe Stacheln hervor, zeigen ausgedehnte Verkalkung ihrer Wand. Die grossen Hirnarterien unverändert.	Kleine anämische Nieren.
7	Virchow, ibid., Bd. 9, S. 618, 1856.	Magd, 50 Jahre alt.	Primäres Cystosarcom der Brust, welches durch die Thoraxwand gewachsen war und u. a. Metastasen in den Rippen, Wirbeln, Beckenknochen und im Schädel erzeugt hatte.	Sehr ausgedehnte Verkalkungen der Lungen, des Magens, an kleinen Stellen des Rectum, in den Nieren, der Dura mater, der Carotis cerebralis.	Nephritis.
8	Virchow, ibid., Bd. 9, S. 619.	65jährige, blödsinnige Pfründnerin.	Die sehr leichten Schädelknochen waren fast bis zum Schwund der Diploe verdünnt. Arthritis deformans genu.	Ausgedehnte Verkalkung der kleinen Hirnarterien in der Marksubstanz der Hemisphären. Aus der Marksubstanz der Nieren ragen die Arterien wie steife Haare hervor.	Mässige Degeneration der Nieren.
9	Grohe, Virchow's Arch., Bd. 13, S. 277, 1858.	29jähriger Lithograph, Phthisiker.	Der Schädel zeigte eine „enorme Verdünnung“.	An einigen Stellen des Dickdarms Kalkinfiltration der obersten Schleimhautschichten und im submucösen Fettgewebe. Daneben bestand Diphtherie des Dickdarms.	Nephritis.

Digitized by Google

Nr.	Autor und Publicationsort	Alter und Geschlecht	Knochenaffection	Ort der Kalkablagerung	Verhalten der Nieren
10	Küttner, Virchow's Arch., Bd. 55, S. 521, 1872.	19jähriger Mann.	Hochgradige „scrophulöse" rareficirende Ostitis vom ersten Brust- bis zum letzten Lendenwirbel.	Eine unter den Augen des behandelnden Arztes sich entwickelnde Regidität der palpablen Arterien verrieth sich post mortem als ausgedehnte Verkalkung der Intima der Arterien, besonders der kleineren, während die Venen völlig intact waren.	Abscedirende interstitielle Nephritis (Amyloid in Leber und Milz).
11	H. Chiari, Wiener medicin. Wochenschrift 1878, Nr. 1, S. 6.	27jährige Schlossersgattin, die in Folge einer narbigen Pylorusstenose starb.	„Die Knochen zeigten keine Anomalie."	Ausgedehnte Verkalkung der rechten Lunge in den Alveolar- und Infundibularsepta, einzelne lobuläre Verkalkungsherde in der linken Lunge. In den Nieren zahlreiche verkalkte Granula, in den Harncanälchen und im Bindegewebe gelegen.	Nieren blass, nicht weiter verändert.
12	Litten, Virchow's Arch., Bd. 83, S. 529, 1881.	48jähriger Gürtler.	Multiple Rundzellensarcome (in den verschiedenen Organen und auch) in den Wirbelkörpern. Auffallend dünnes Schädeldach.	Mässige Verkalkung mehrerer Arterien, mikroskopisch auch in den kleinen Hautarterien Kalkinfiltration in der Rinden- und Marksubstanz der Nieren.	Litten vermuthet in den Kalkinfarcten der Nieren ein Hinderniss für die Harnentleerung, wenn das Herz, wie hier, gleichzeitig erkrankt ist. Es bestand allgemeiner Hydrops.
13	Hlava', Wiener medicin. Blätter 1882, Nr. 36 bis 38.	42jährige Taglöhnerin.	Nicht nachgewiesen.	Schwammige Verkalkung in den emphysematösen Lungen, besonders die Blutcapillaren und etwas grösseren Gefässe betreffend (Intima, Media, zuweilen auch Adventitia).	Stauungsnieren.

Digitized by Google

14	Roth, Correspondenz-blatt für Schweiz. Aerzte, Jahrgang XIV, Nr. 10, 1884.	29jährig. Mann, der nach einer Verletzung an der Hand eine eitrige Infection bekam.	Eitrige Entzündung an den Knochen der Hand.	Im Herzen verkalkte Muskelfasern als opake Punkte und Streifen makroskopisch sichtbar. An der Magenschleimhaut, besonders an einigen Polypen Verkalkung des Zwischengewebes zwischen den Drüsen, in der Submucosa hier und da verkalkte Fettzellen. In den Nieren Verkalkung einzelner Glomeruli, verkalkte Cylinder, Verkalkung des Epithels der Harncanälchen und vielfach auch des Stroma.	Nephritis mit zerfallenden Thromben in den Nierenvenen.
15	V. Babes, Virchow's Arch., Bd. 105, S. 511, 1886.	—	Ostitis femoris und Coxitis tuberculosa deformans.	In der Leber eine Art Muskatnusszeichnung durch grüngelbe Flecke in der Gegend der Centralvenen, sandig anzufühlen. Mikroskopisch: Verkalkung, von den Centralvenen ausgehend, den grössten Theil ihrer Verzweigungen erfüllend und auch in den Leberzellen abgelagert. (In der Umgebung des Degenerationsgebietes ist ein nekrotischer unverkalkter Gewebsring vorhanden).	—
16	Haskoveč, Arch. bohème, IV. — Ref. im Jahresbericht von Virchow-Hirsch, 1891, I, S. 253.	26jährige Frau.	Zur Osteoporose führende „Capillarembolien" im Knochensystem nach Krebs der Scheide.	Verkalkung in den Alveolarwänden, Capillarwänden und im interstitiellen Bindegewebe der Lungen, in den Glomeruli und dem interstitiellen Bindegewebe der Nieren.	—

Digitized by Google

Nr.	Autor und Publicationsort	Alter und Geschlecht	Knochenaffection	Ort der Kalkablagerung	Verhalten der Nieren
17	E. Czech, „Ueber Kalkmetastasen". Diss. Würzburg 1895.	15jähriger Schneiderlehrling, der an einem zum Theil verkalkten Sarcom der Prostata zu Grunde ging.	Arrosion des Schambeins durch einen paravesicalen Abcess. (Keine weiteren Angaben über das Skelet.)	Lungengewebe an vielen Stellen rauh, sandig, trocken. Mikroskopisch: Kalkmäntel um die Blutgefässe, weiterhin als Kalkmassen in das Lumen der Alveolen vorragend. Ferner grosse Krystalldrusen im Bindegewebe, in der Wand und dem Lumen der Gefässe, besonders der venösen. Auch die elastischen Fasern im Stroma verkalkt.	Parenchymatöse Degeneration der Nieren.
18	E. Kaufmann, Lehrbuch 1896, S. 174.	Alte Frau.	„Hochgradige Osteoporose".	Kinderfaustgrosser calcificirter Lungeninfarct.	—
19	O. Plaue, „Ueber Kalkmetastasen in den Lungen". Dissertation Kiel 1897.	49jährige Arbeiterfrau.	Geschwülste des XII. Brustwirbelkörpers, des Schädels, einer Rippe.	Sehr zahlreiche Herde von Kalkinfiltration in der linken Lunge. Mikroskopisch: Verkalkung der Alveolarsepta mit Betheiligung der Capillarwände.	Chronische interstitielle Nephritis.
20	Heller, citirt b. Plaue, S. 15.	—	Wirbelcarcinom.	Ausgedehnte Lungenverkalkung. Mikroskopisch sieht man die Umwandlung elastischer Fasern in glasartig homogene, starre, oft fracturirte Gebilde.	„Nierenerkrankung".

Digitized by Google

	D. Arch. f. klin. Med., Bd. 64, S. 382, 1899.		XII. Brust- bis V. Lendenwirbels; auch im Becken greifen Geschwulstmassen auf das Skelet über. (Ferner Lungen- und Lebermetastasen, nach Carcinom der Portio uteri.)	Bruch im linken Nierenbecken. Walnussgrosse, kegelförmige Verkalkungsherde in den Lungen. Mikroskopisch: Kalkablagerung in den Alveolarsepten, an den elastischen Fasern oder Capillarendothelien beginnend. Verkalkung der Aa. und Vv. in den interlobulären Septen. Die grösseren, zu den Verkalkungsherden führenden Arterienäste enthalten fast stets Pfröpfe aus Geschwulstzellen, einfachen Thromben oder verkalkten Massen. Die Alveolen innerhalb der verkalkten Wände mit Fibrinpfröpfen oder Bindegewebe erfüllt.	Keine Nephritis.
22	Kockel, ibid., S. 336.	54jährige Frau.	Nach der Exstirpation eines Portiocarcinoms ist ein grosser Beckentumor aufgetreten, der auf die linke Darmbeinschaufel und die Lendenwirbelsäule übergewuchert ist (daneben Lungenmetastasen).	Mikroskopisch zeigten die entzündlich-ödematösen Lungen multiple miliare Krebszellenemboli in den feinen Arterien, ferner stellenweise beginnende Verkalkung in der Wand feiner Arterien oder im Endothel von Capillaren.	—
23	F. Stade, „Ueber Lungenverkalkung“. Diss. Kiel 1900.	44jähriger Schlosser.	Nicht nachgewiesen.	Diffuse Verkalkung der Lungen. Mikroskopisch: Homogene Kalkablagerung im interstitiellen Lungengewebe, zum Theil an die elastischen Fasern angelagert. Lungencapillaren frei, dagegen Verkalkung in der Wand grösserer Arterien. Einige Kalkstreifchen in den Nieren.	Nephritis interstitialis.

Digitized by Google

Nr.	Autor und Publicationsort	Alter und Geschlecht	Knochenaffection	Ort der Kalkablagerung	Verhalten der Nieren
24	C. Davidsohn, Virch. Arch., Bd. 160, S. 538, 1900.	27jähriger Töpfergeselle.	Sarcom der oberen Sacralwirbel, das auch die nachbarlichen Knochen zerstört hatte.	Verkalkung im linken Vorhof und in der linken oberen Lungenvene. Verkalkungen in den Nieren, in und zwischen der Tubuli contorti, in der Tubuli recti und an den Arteriolae rectae. Kalkablagerungen im Lungengewebe mit Fragmentirung der elastischen Fasern.	Nichts Bestimmtes angegeben.
25	C. Davidsohn, ibid., Bd. 545.	32jähriger Metallarbeiter.	Krebsmetastasen der Wirbelkörper, Beckenknochen, der Humerus- und Femurköpfe nach Ulcus ventriculi carcinomatosum.	Verkalkungen in den Nieren, in der Magenschleimhaut, wo die Drüsen von einem verkalkten Netz umsponnen erscheinen. Kalkablagerung in den Alveolarsepten und Arterien der linken Lunge (ebenfalls mit Fragmentation der ihrerseits unverkalkten Fasern in der Lunge).	—
26	Mein erster Fall.	37jähriger Schneider.	Multiple metastatische Sarcome im Brustbein, den Wirbeln, Rippen, im Darmbein, Schädeldach (neben Metastasen in anderen Organen) nach einem primären, theilweise melanotischen Sarcome des Unterschenkels.	Verkalkungen der Magenschleimhaut; auch die Wand einiger submucöser Arterienzweige verkalkt.	Hämorrhagische Nephritis mit Thromben in den Aesten beider Nierenvenen.
27	Mein zweiter Fall.	54jährige Wirthschafterin.	Progressive Knochenatrophie.	Grosse Verkalkungsherde in den Lungen. Verkalkte Pfröpfe in den Lungenarterien. Verkalkung in der Wand der Schilddrüsenarterien. (Multiple Verkalkungen in einer krebsigen Struma substernalis.) Kalkinkrustationen	Chronische interstitielle und eitrige Nephritis.

Digitized by Google

ÜBER

PHTALYLHYDROXYLAMIN

UND

VERWANDTE VERBINDUNGEN.

VON

W. LOSSEN

IN KÖNIGSBERG IN PR.

Digitized by Google

Nr.	Autor und Publicationsort	Alter und Geschlecht	Knochenaffection	Ort der Kalkablagerung	Verhalten der Nieren
24	C. Davidsohn, Virch. Arch., Bd. 160, S. 538, 1900.	27jähriger Töpfergeselle.	Sarcom der oberen Sacralwirbel, das auch die nachbarlichen Knochen zerstört hatte.	Verkalkung im linken Vorhof und in der linken oberen Lungenvene. Verkalkungen in den Nieren, in und zwischen der Tubuli contorti, in der Tubuli recti und an den Arteriolae rectae. Kalkablagerungen im Lungengewebe mit Fragmentirung der elastischen Fasern.	Nichts Bestimmtes angegeben.
25	C. Davidsohn, ibid., Bd. 545.	32jähriger Metallarbeiter.	Krebsmetastasen der Wirbelkörper, Beckenknochen, der Humerus- und Femurköpfe nach Ulcus ventriculi carcinomatosum.	Verkalkungen in den Nieren, in der Magenschleimhaut, wo die Drüsen von einem verkalkten Netz umsponnen erscheinen. Kalkablagerung in den Alveolarsepten und Arterien der linken Lunge (ebenfalls mit Fragmentation der ihrerseits unverkalkten Fasern in der Lunge).	—
26	Mein erster Fall.	37jähriger Schneider.	Multiple metastatische Sarcome im Brustbein, den Wirbeln, Rippen, im Darmbein, Schädeldach (neben Metastasen in anderen Organen) nach einem primären, theilweise melanotischen Sarcome des Unterschenkels.	Verkalkungen der Magenschleimhaut; auch die Wand einiger submucöser Arterienzweige verkalkt.	Hämorrhagische Nephritis mit Thromben in den Aesten beider Nierenvenen.
27	Mein zweiter Fall.	54jährige Wirthschafterin.	Progressive Knochenatrophie.	Grosse Verkalkungsherde in den Lungen. Verkalkte Pfröpfe in den Lungenarterien. Verkalkung in der Wand der Schilddrüsenarterien. (Multiple Verkalkungen in einer krebsigen Struma substernalis.) Kalkinkrustationen in den Nieren. Kreidige Con-	Chronische interstitielle und eitrige Nephritis.

Digitized by Google

ÜBER

PHTALYLHYDROXYLAMIN

UND

VERWANDTE VERBINDUNGEN.

Von

W. LOSSEN

IN KÖNIGSBERG IN PR.

Digitized by Google

Digitized by Google

Phtalylhydroxylamin.

Phtalylhydroxylamin, $C_8H_4O_2.NOH$, ist zuerst von Lassar-Cohn [1]) im Jahre 1880 im Königsberger Laboratorium eingehend untersucht worden.

Er erhielt dasselbe aus Phtalylchlorid und Hydroxylamin. Später zeigten Lach [2]) wie Volhard [3]), dass es auch bei Einwirkung von Hydroxylamin auf Phtalsäureanhydrid erhalten wird. Errera [4]) wies nach, dass bei der letzteren Reaction zuerst das Hydroxylaminsalz der bereits von Lassar-Cohn erhaltenen Hydroxylphtalaminsäure entsteht. Dieses Salz kann auf zweierlei Weise leicht in Phtalylhydroxylamin übergeführt werden, zunächst durch Erhitzen in trockenem Zustande, wodurch es Hydroxylamin und 1 Mol. Wasser verliert; sodann indem man eine wässerige Lösung desselben mit so viel Salzsäure versetzt, dass das Hydroxylamin des Hydroxylaminsalzes an diese gebunden wird. Die frei gemachte Hydroxylphtalaminsäure geht — wie bereits Lassar-Cohn beobachtet hat — selbst in wässeriger Lösung unter Wasserabspaltung in Phtalylhydroxylamin über, welches auskrystallisirt.

Umgekehrt nimmt Phtalylhydroxylamin bei Behandlung mit 2 Mol. Aetzkali in Lösung wieder Wasser auf unter Bildung von Hydroxylphtalaminsäure.

Bei unseren Untersuchungen dieser beiden, wie auch verwandter Verbindungen ist es uns sehr zu statten gekommen, dass die gegenseitige Umwandlung derselben in einander sich leicht verfolgen lässt mit Hülfe der charakteristischen Farbreactionen derselben. Phtalylhydroxylamin ist farblos, löst sich

[1]) Ann. Chem. 205, 295. — [2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16, 1781. — [3]) Ann. Chem. 267, 71. — [4]) Gazatta chim. 24, II, 469.

Digitized by Google

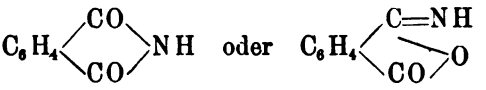
auch farblos in Wasser und anderen indifferenten Lösungsmitteln. Seine Alkalisalze sind aber sowohl im festen Zustande als in Lösung rothgelb oder scharlachroth; auch unlösliche Salze desselben sind gelb oder roth gefärbt. Die Lösung des freien Phtalylhydroxylamins färbt sich nicht durch Eisenchlorid.

Die Lösungen der freien Hydroxylphtalaminsäure sind wie diejenigen ihrer Salze farblos. Die freie Säure wie die löslichen Salze geben aber mit Eisenchlorid die intensive violettrothe Färbung, welche durch das genannte Reagens in den Lösungen aller Monohydroxamsäuren hervorgerufen wird. Diese Färbung ist auch bei Gegenwart von nicht allzu grossen Mengen freier Salzsäure beständig.

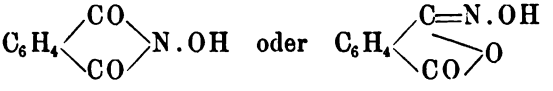
Dampft man die farblose Lösung des hydroxylphtalaminsauren Hydroxylamins auf dem Wasserbade bis zur Trockne, so verliert dieselbe ihr ursprünglich vorhandenes Vermögen, Eisenchlorid zu färben, und lässt einen farblosen Rückstand, welcher nun sich in Alkalien oder Alkalicarbonaten mit rothgelber Farbe löst.

Wird umgekehrt das farblose, Eisenchlorid nicht verändernde Phtalylhydroxylamin mit überschüssiger Kalilauge (2 Mol.) erwärmt, so wird die anfangs lebhaft rothe Lösung farblos, giebt aber nun nach dem Ansäuern mit Eisenchlorid eine tief violettrothe Färbung.

Die Constitution des Phtalylhydroxylamins wurde zunächst als derjenigen des Phtalimids entsprechend angenommen. Je nachdem man dem letzteren die Formel



beilegt, kann man das Phtalylhydroxylamin



formuliren.

Nachdem aber durch eine eingehende Untersuchung der Verbindungen, welche durch Einführung der Radicale einbasischer Säuren — z. B. Benzoyl, Anisyl — in das Molekül des Hydroxylamins entstehen, sich herausgestellt hatte, dass die durch

Digitized by Google

Benzoylirung des Hydroxylamins zunächst erhaltene Benzhydrooxamsäure nicht dem Benzamid, sondern der nur in Derivaten bekannten Benzimidosäure, $C_6H_5C\begin{matrix}\diagup NH\\ \diagdown OH\end{matrix}$, entspricht, dass also ihr Verhalten in der Formel $C_6H_5C\begin{matrix}\diagup NOH\\ \diagdown OH\end{matrix}$ einen geeigneten Ausdruck findet, musste für das Phtalylhydroxylamin eine entsprechend abgeänderte Constitutionsformel in Betracht gezogen werden.

Das Amid einer zweibasischen Säure lässt sich dem Diamid einer einbasischen Säure vergleichen, das Phtalimid z. B. dem Dibenzamid:

$$C_6H_4<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>NH \qquad\qquad \begin{matrix}C_6H_5.CO\\C_6H_5.CO\end{matrix}>NH.$$

Phtalimid — Dibenzamid

Das Verhalten der durch weitere Benzoylirung der Benzhydroxamsäure entstehenden Dibenzhydroxamsäure findet aber nicht in einer Formel, welche derjenigen des Dibenzamids entspricht, seinen Ausdruck, sondern in der Formel $\begin{matrix}C_6H_5 & C_6H_5\\ \cdot & \cdot\\ HO.C:NO.CO\end{matrix}$.

Dementsprechend konnte für das Phtalylhydroxylamin die Formel $\begin{matrix}C_6H_4\\ \diagup\quad\diagdown\\ HO.C:NO.CO\end{matrix}$ aufgestellt werden, und zwar um so mehr, als nach Volhard's Versuchen sich die Dibenzhydroxamsäure aus Hydroxylamin und Benzoësäureanhydrid ganz so bildet, wie das Phtalylhydroxylamin aus Hydroxylamin und Phtalsäureanhydrid.

Zur weiteren Begründung der aufgestellten Formel des Phtalylhydroxylamins dient der Umstand, dass eine Anzahl wichtiger Reactionen desselben sich ganz denjenigen der Dibenzhydroxamsäure entsprechend vollziehen. Solche sind:

1. Wird eine Lösung von dibenzhydroxamsaurem Kalium gekocht, so zersetzt dasselbe sich unter Bildung von Diphenylharnstoff, Kohlensäure und benzoësaurem Kalium:

$$2\begin{matrix}C_6H_5 & C_6H_5\\ | & \cdot\\ KO-C:NO.CO\end{matrix} + H_2O = CO\begin{matrix}\diagup NHC_6H_5\\ \diagdown NHC_6H_5\end{matrix} + CO_2 + 2C_6H_5CO_2K.$$

Diphenylharnstoff kann durch Wasseraufnahme Kohlensäure

Digitized by Google

und Anilin liefern. Denkt man sich diese Zersetzung bereits als vollzogen, so kann die Zersetzung des dibenzhydroxamsauren Kaliums durch die vereinfachte Formel

$$\begin{matrix} C_6H_5 & C_6H_5 \\ | & | \\ KO.C{:}NO.CO \end{matrix} + H_2O = C_6H_5.NH_2 + CO_2 + C_6H_5CO_2K$$

ausgedrückt werden.

Das bei dieser Zersetzung gebildete Anilin stammt aus dem Reste $\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ KO.C{:}NO \end{matrix}$ des dibenzhydroxamsauren Salzes, nicht aus dem Reste $\begin{matrix} C_6H_5 \\ CO \end{matrix}$. Dies ergiebt sich mit Sicherheit daraus, dass die der Dibenzhydroxamsäure entsprechende Benzanishydroxamsäure entsprechend folgender Gleichung zerfällt:

$$\begin{matrix} C_6H_5 & C_6H_4OCH_3 \\ | & | \\ KO.C{:}NO.CO \end{matrix} + H_2O = \underset{\text{Anilin}}{C_6H_5.NH_2} + CO_2 + CH_3O.C_6H_4CO_2K.$$

Benzanishydroxamsaures Kalium — Anissaures Kalium

Umgekehrt zerfällt anisbenzhydroxamsaures Kalium unter Bildung von benzoësaurem Salz und Amidoanisol:

$$\begin{matrix} CH_3O.C_6H_4 & C_6H_5 \\ | & | \\ KO.C{:}NO.CO \end{matrix} + H_2O = CH_3O.C_6H_4.NH_2 + H_2O + C_6H_5CO_2K.$$

Mit dem Stickstoffatom verbunden tritt jedesmal dasjenige Kohlenwasserstoffradical aus, welches in dem zuerst unter Bildung einer Monohydroxamsäure in das Molekül des Hydroxylamins eingetretenen Säureradicals enthalten war. Geht man deshalb zurück auf das Hydroxylamin selbst und auf diejenige Carbonsäure, welche zur Darstellung der zuerst gebildeten Monohydroxamsäure gedient hat, bei Zersetzung der Dibenzhydroxamsäure also auf die Benzoësäure, so lässt der Vorgang mit Weglassung aller Zwischenglieder sich schematisch durch folgende Gleichung ausdrücken:

$$C_6H_5.CO.OH + NH_2.OH = C_6H_5.NH_2 + \underset{\text{Kohlensäure}}{CO(OH)_2}.$$

Digitized by Google

Er erscheint als ein Austausch der Carboxylgruppe gegen Amid.

Nach dem Vorausgehenden wird es leicht verständlich sein, dass die Zersetzung der Kaliumverbindung des Phtalylhydroxylamins ganz analog derjenigen des dibenzhydroxamsauren Kaliums verläuft unter Bildung von Anthranilsäure und Kohlensäure:

$$KO.\overset{\diagup C_6H_4 \diagdown}{C}:NO.CO + H_2O = C_6H_4{<}\begin{matrix}NH_2\\COOK\end{matrix} + CO_2$$

Anthranilsaures Kalium

oder rein schematisch:

$$C_6H_4{<}\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} + NH_2OH = C_6H_4{<}\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix} + CO(OH)_2.$$

Phtalsäure

2. Ueberschüssiges Alkali zerlegt die Dibenzhydroxamsäure unter Bildung von Monobenzhydroxamsäure und Benzoësäure, das Phtalylhydroxylamin dagegen unter Bildung von Hydroxylphtalaminsäure. Die Analogie beider Vorgänge ergiebt sich aus den Gleichungen:

$$HO.\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{C}:NO-\overset{\overset{C_6H_5}{\cdot}}{C}O + 2KOH = HO.\overset{\overset{C_6H_6}{|}}{C}:NOK + C_6H_5.COOK + H_2O$$

und

$$HO.\overset{\diagup C_6H_4 \diagdown}{C}:NO-CO + 2KOH = HO.\overset{\overset{C_6H_4COOK}{|}}{C}:NOK + H_2O.$$

Die Hydroxylphtalaminsäure giebt mit Eisenchlorid ganz wie die Monobenzhydroxamsäure eine violettrothe Färbung.

3. Ganz wie die Dibenzhydroxamsäure und das Phtalylhydroxylamin werden auch deren Alkylderivate unter dem Einfluss von überschüssigem Alkali hydrolytisch aufgespalten:

$$C_2H_5O.\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{C}:NO-\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{C}O + 2KOH$$

$$= C_2H_5O.\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{C}:NOK + C_6H_5.COOK + H_2O$$

$$C_2H_5O.\overset{\diagup C_6H_4 \diagdown}{C}:NO.CO + 2KOH = C_2H_5O.\overset{\overset{C_6H_5COOK}{|}}{C}:NOK + H_2O.$$

Digitized by Google

4. Das dibenzhydroxamsaure Aethyl zerfällt bei der Destillation glatt in Aldehyd, Benzoësäure und Benzonitril. Das Aethylphtalylhydroxylamin geht nach Lassar-Cohn bei der Destillation zum grössten Theil unverändert über; kocht man dasselbe aber am Rückflusskühler längere Zeit, so zerfällt es in Aldehyd und Phtalimid.

Auch hier zeigt sich eine Analogie im Verhalten, denn 1 Mol. Benzoësäure + 1 Mol. Benzonitril enthalten die Bestandtheile von 1 Mol. Dibenzamid:

$$C_6H_5COOH + C_6H_5CN = (C_6H_5CO)_2NH.$$

Das Dibenzamid ist aber, wie bereits oben bemerkt, das Analogon des Phtalimids. Man kann auch in der Weise vergleichen, dass man hervorhebt, dass manche Reactionen des Phtalimids sich mit der Ansicht vereinigen lassen, dass dasselbe das Halbnitril der Phtalsäure, $C_6H_4<\begin{matrix}CN\\COOH\end{matrix}$, sei. Letztere Formel kommt der o-Cyanbenzoësäure zu, welche sich beim Erwärmen in Phtalimid verwandelt.

Die unter 1. und 2. aufgeführten Reactionen des Phtalylhydroxylamins sind schon von Lassar-Cohn beobachtet worden. Nachdem in den letzten Jahren die Untersuchung des Phtalylhydroxylamins durch meine Schüler wieder aufgenommen war, wurden die unter 3. und 4. erwähnten Umsetzungen aufgefunden.

Ich habe bei der Formulirung der bis jetzt beschriebenen Reactionen dem Phtalylhydroxylamin eine Constitution zugeschrieben, welche derjenigen der Dibenzhydroxamsäure entspricht. Gewiss erschien dies gerechtfertigt, so lange nur die aufgeführten Umsetzungen bekannt waren. Selbst der Umstand, dass die Metallderivate der Dibenzhydroxamsäure farblos, diejenigen des Phtalylhydroxylamins dagegen gefärbt sind, erschien mir nicht als ein durchschlagender Grund gegen die Annahme analoger Constitution beider Verbindungen; schon in Anbetracht dessen, dass wir ausserordentlich wenig über die Ursachen solcher Färbungen wissen.

Und doch ergab eine fortgesetzte Untersuchung [1]), dass die

[1]) Bei derselben, welche sich auch auf dem Phtalylhydroxylamin verwandte Verbindungen erstreckte, waren hauptsächlich betheiligt die Herren Dr. Dr. R. Conrad, P. Brockmann, V. Funk und W. Ehlert.

Digitized by Google

vorausgesetzte Analogie in der Constitution der Dibenzhydroxamsäure und des Phtalylhydroxylamins nicht besteht.

Gerade die Alkylderivate beider Verbindungen, deren Analogie unter 3. und 4. hervorgehoben worden ist, zeigen bei hydrolytischer Spaltung unter dem Einfluss von Säuren ein wesentlich verschiedenes Verhalten.

Dibenzhydroxamsaures Aethyl zerfällt bei derselben unter Bildung von Hydroxylamin, Benzoësäure und Benzoëäther:

$$\begin{array}{l} \qquad\quad C_6H_5 \quad C_6H_5 \\ \qquad\quad | \qquad\quad \cdot \\ C_2H_5O.C:NO.O \end{array} + 2\,H_2O$$

$$= NH_2OH + C_6H_5COOH + C_6H_5COOC_2H_5.$$

Aethylphtalylhydroxylamin dagegen liefert Aethoxylamin und Phtalsäure. Diese Zersetzung ist nicht mehr vereinbar mit der Formel $\begin{array}{c} \qquad C_6H_4 \\ \qquad / \qquad \backslash \\ C_2H_5O.C:NO..CO. \end{array}$ Sie verlangt eine Formel, in welcher der Rest $-NOC_2H_5$ vorkommt. Bestätigt wird dies durch die leicht und glatt verlaufende Synthese des Aethylphtalylhydroxylamins aus Aethoxylamin und Phtalsäureanhydrid, welche einstweilen nur durch die Gleichung

$$C_8H_4O_3 + H_2N.OC_2H_5 = C_8H_4O_2.NO.C_2H_5 + H_2O$$

ausgedrückt werden mag.

Das Aethylphtalylhydroxylamin lässt sich mit Rücksicht auf diese Spaltung viel eher vergleichen mit dem benzoylirten Benzhydroxamsäureäther, welcher aus den Metallverbindungen des Benzhydroxamsäureäthers durch Einwirkung von Chlorbenzoyl erhalten wird:

$$\begin{array}{l} \quad C_6H_5 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_5 \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ MOC:NO—C_2H_5 + C_5H_5COCl = MCl + C_6H_5.CO.O.C:N.OC_2H_5. \end{array}$$

Dieser dem dibenzhydroxamsauren Aethyl metamere Körper zersetzt sich bei hydrolytischer Spaltung unter Bildung von Benzoësäure und Aethoxylamin:

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\quad C_6H_5 \\ \qquad\qquad\quad | \\ C_6H_5.CO.O.C:N.OC_2H_5 + 2\,H_2O = NH_2.OC_2H_5 + 2\,C_6H_5COOH. \end{array}$$

Dieses Verhalten entspricht demjenigen des Aethylphtalyl-

Digitized by Google

hydroxylamins und legt es nahe, dem letzteren die Constitutionsformel $\begin{matrix} CO—C_6H_4 \\ | \quad / \\ O.C:NO.C_2H_5 \end{matrix}$ beizulegen, welche die Spaltung desselben unter Bildung von Aethoxylamin und Phtalsäure in einfacher Weise erklärt:

$$\begin{matrix} CO.C_6H_4 \\ | \quad / \\ O—C:N.OC_6H_5 \end{matrix} + 2H_2O = NH_2.OC_2H_5 + C_6H_4\begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$$

Sieht man ab von der in saurer Lösung verlaufenden hydrolytischen Spaltung, so hat das Aethylphtalylhydroxylamin weniger Aehnlichkeit mit dem benzoylirten Benzhydroxamsäureäther als mit dem dibenzhydroxamsauren Aethyl. Die Destillation des benzoylirten Benzhydroxamsäureäthers ist meines Wissens noch nicht untersucht worden, wohl aber diejenige des völlig analog constituirten anisylirten Benzhydroxamsäureäthers. Letztere verläuft unter glatter Spaltung in Phenylisocyanat und Anissäureester [1]):

$$CH_3O.C_6H_4.CO.O.\overset{C_6H_5}{\overset{|}{C}}:N.OC_2H_5$$
$$= C_6H_5N.CO + CH_3O.C_6H_4.CO.OC_2H.$$

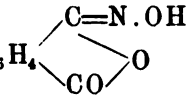
Daraus lässt sich mit grosser Sicherheit schliessen, dass der benzoylirte Benzhydroxamsäureäther bei der Destillation in Phenylisocyanat und Benzoëäther zerfällt.

Vergleicht man demnach mit alleiniger Berücksichtigung des Destillationsverlaufes, so stellt das Aethylphtalylhydroxylamin sich viel eher an die Seite des Dibenzhydroxamsäureäthers als an diejenige der metameren Verbindung.

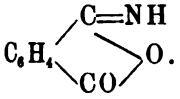
Giebt man dem Aethylphtalylhydroxylamin die Formel $\begin{matrix} CO.C_6H_4 \\ | \quad / \\ O—C:N.OC_2H_5 \end{matrix}$, so würde die entsprechende Formel des Phtalylhydroxylamins $\begin{matrix} CO.C_6H_4 \\ | \quad / \\ O.C:NOH \end{matrix}$ sein. Schreibt man diese letztere ein

[1]) Pieper, Ann. Chem. 217, 13.

Digitized by Google

wenig anders, so wird sie zu  , also zu einer der

beiden gleich Anfang dieses Abschnittes erwähnten Formeln, entsprechend der für das Phtalimid in Betracht gezogenen Formel



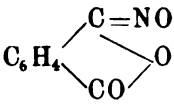
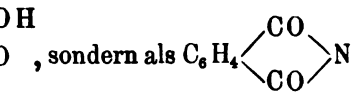
Ersetzt man in der Formel des benzoylirten Benzhydroxamsäureäthers das Aethylradical durch Wasserstoff, so kommt man zu der Formel $C_6H_5.CO.O.\overset{C_6H_5}{\overset{|}{C}}:N.OH$. Das ist die Formel eines Körpers, welcher zur Benzhydroxamsäure $HO.\overset{C_6H_5}{\overset{|}{C}}:N.OH$ in der Beziehung steht, dass in derselben das Wasserstoffatom der an das Kohlenstoffatom gebundenen Hydroxylgruppe durch Benzoyl ersetzt ist. Eine solche Verbindung wäre metamer mit der Dibenzhydroxamsäure $HO.\overset{C_6H_5}{\overset{|}{C}}:N.O.CO.C_6H_5$. Während aber die letztere ein ganz beständiger Körper ist, scheint die metamere Verbindung entweder überhaupt nicht oder nur ganz vorübergehend zu existiren und mit der grössten Leichtigkeit Umlagerung in Dibenzhydroxamsäure zu erleiden. Bei verschiedenen Reactionen, bei welchen ihre Bildung mit Sicherheit zu erwarten war, wurde entweder Dibenzhydroxamsäure [1]) erhalten oder aber eine nur sehr unbestimmt charakterisirte Substanz, welche sehr leicht schon beim Aufbewahren in Dibenzhydroxamsäure übergeht [2]). Die grosse Unbeständigkeit einer solchen Verbindung spricht nicht zu Gunsten der Anschauung, dass das sehr beständige Phtalylhydroxylamin derselben analog constituirt ist.

Die Formeln der beiden Verbindungen werden etwas weniger übereinstimmend, wenn man das Phtalylhydroxylamin nicht als

---

[1]) Lossen, Ann. d. Chem. 186, 17. — [2]) A. Werner und H. Buss, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27, 2198.

Digitized by Google

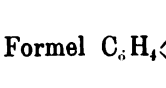
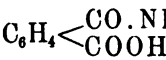
 , sondern als  auffasst. Zwischen diesen beiden Formeln lässt sich zur Zeit ebenso wenig eine bestimmte Entscheidung treffen wie zwischen den beiden entsprechenden Phtalimidformeln. Ich möchte dieselben als tautomere Formeln betrachten.

Beide bringen gleich gut den wesentlichsten Unterschied zwischen dem Phtalylhydroxylamin und den zwei einwerthige Acyle enthaltenden Dihydroxamsäuren zum Ausdruck, der darin besteht, dass bei hydrolytischer Spaltung in saurer Lösung die Aethylderivate der letzteren Hydroxylamin liefern, während aus dem Aethylphtalylhydroxylamin Aethoxylamin entsteht.

Aethoxyl- und Methoxylphtalaminsäure.

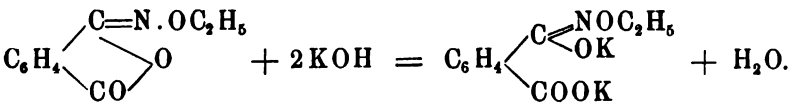
Ausser dem Aethylphtalylhydroxylamin wurden auch Methyl- und Propylphtalylhydroxylamin dargestellt. Beide sind krystallisirte Verbindungen, welche bei hydrolytischer Spaltung in saurer Lösung nicht Hydroxylamin, sondern Alkylhydroxylamin liefern.

Als Hydroxylphtalaminsäure hat Lassar-Cohn die Säure bezeichnet, welche nach seinen Beobachtungen bei Einwirkung von 2 Mol. Alkali auf Phtalylhydroxylamin entsteht. Wie bereits bemerkt, erhielt Errera deren Hydroxylaminsalz als erstes Product der Einwirkung von Hydroxylamin auf Phtalsäureanhydrid.

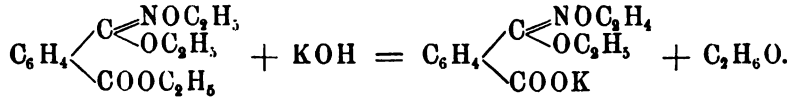
Da diese Säure mit Eisenchlorid die allen Monohydroxamsäuren eigene violettrothe Färbung giebt, ziehe ich für sie die Formel  der ebenfalls in Betracht kommenden  vor.

Die Einwirkung von 2 Mol. Alkali auf Aethylphtalylhydroxylamin verläuft derjenigen auf Phtalylhydroxylamin entsprechend. Es entstehen Salze der Aethoxylphtalaminsäure:

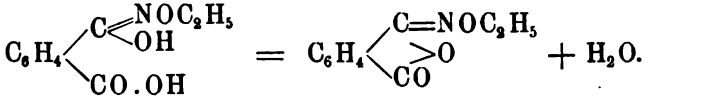
Digitized by Google



Ausser dem sehr hygroskopischen Dikaliumsalz wurde das entsprechend zusammengesetzte Disilbersalz, und aus letzterem der Diäthyläther der Aethoxylphtalaminsäure dargestellt. Letztere tauscht bei Behandlung mit alkoholischer Kalilauge eine Aethylgruppe gegen Kalium aus, voraussichtlich nach der Gleichung:



Die aus den Salzen frei gemachte Aethoxylphtalaminsäure ist nicht rein erhalten worden. Sie ist sehr unbeständig, beim Verdunsten ihrer Lösung geht sie unter Wasserabspaltung wieder in Aethylphtalylhydroxylamin über:



Dieses Verhalten entspricht der Bildung des Phtalylhydroxylamins aus Hydroxylphtalaminsäure.

Methoxylphtalaminsäure

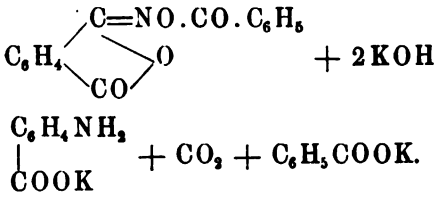
und einige Derivate derselben wurden aus Methylphtalylhydroxylamin erhalten. Auch die freie Methoxylphtalaminsäure ist unbeständig und verwandelt sich unter Wasserabspaltung wieder in Methylphtalylhydroxylamin.

Benzoylphtalylhydroxylamin

ist eine monoklin krystallisirende, bei 167 bis 170° schmelzende Verbindung, die durch Einwirkung von Chlorbenzoyl auf die Silberverbindung des Phtalylhydroxylamins entsteht. Bei dem Versuch, die Verbindung durch Einwirkung von Kalilauge (2 Mol.) in Benzoësäure und Phtalylhydroxylamin zu spalten, ging die

Digitized by Google

Einwirkung sogleich weiter, indem letzteres unter Bildung von Anthranilsäure und Kohlensäure zersetzt wurde:



Hemipinylhydroxylamin.

Die Phtalsäure ist nicht die einzige zweibasische Säure, deren Chlorid oder Anhydrid mit Hydroxylamin in Wechselwirkung gebracht worden ist. Bei Versuchen mit den entsprechenden Derivaten anderer zweibasischer Säuren zeigte es sich, dass keineswegs immer Verbindungen erhalten werden, welche dem Imid einer zweibasischen Säure zu vergleichen sind. So lieferten die Chloride der Isophtal- und Terephtalsäure mit Hydroxylamin nicht eine dem Phtalylhydroxylamin metamere Verbindung, sondern Isophtal- und Terephtalhydroxamsäure, $C_6H_4\left(C\!<\!\begin{matrix}NOH\\OH\end{matrix}\right)_2$ [1]). Das Anhydrid der Diglycolsäure wirkt zwar auch auf Hydroxylamin leicht ein, bis jetzt gelang es uns aber nicht, aus den Producten der Einwirkung eine dem Phtalylhydroxylamin in der Zusammensetzung entsprechende Verbindung zu erhalten.

Wir ziehen daraus den Schluss, dass das eigenartige Verhalten der Phtalsäure gegen das Hydroxylamin zusammenhängt mit der Orthostellung der beiden Carboxylgruppen der Phtalsäure im Benzolkern. Um diesen Schluss experimentell zu prüfen, ist die Untersuchung auf andere Benzolderivate ausgedehnt worden, welche ebenfalls zwei Carboxylgruppen in Orthostellung im Benzolkern enthalten.

Am vollständigsten untersucht wurde die Einwirkung von Hydroxylamin auf Hemipinsäure $\begin{matrix}3.\ CH_3O\\4.\ CH_3O\end{matrix}\!>\!C_6H_2\!<\!\begin{matrix}COOH\ 1.\\COOH\ 2.\end{matrix}$ Dieselbe hat ergeben, dass Hemipinsäureanhydrid auf Hydroxylamin unter Bildung von Derivaten einwirkt, welche denjenigen

[1]) Ann. d. Chemie 281, 177 und 178.

Digitized by Google

der Phtalsäure so vollständig entsprechen, dass ein kurzer Bericht über dieselben genügt.

Bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Hemipinsäureanhydrid entsteht zunächst hydroxylhemipinaminsaures Hydroxylamin $C_8H_8O_2\left\langle\begin{array}{l}C\begin{array}{l}\diagup NOH\\ \diagdown OH\end{array}\\ COOH.NH_3O\end{array}\right.$, als feinkrystallinisches Salz, dessen Lösung mit Eisenchlorid die charakteristische violettrothe Färbung der Monohydroxamsäuren giebt.

Beim Erhitzen dieses Salzes auf 130 bis 135° entsteht unter Abspaltung von Hydroxylamin und Wasser Hemipinylhydrooxylamin $C_8H_8O_2\left\langle\begin{array}{l}C{=}NOH\\ \quad\diagdown\quad O\\ CO\end{array}\right.$. Dasselbe krystallisirt aus Holzgeist in feinen Nadeln, giebt keine Färbung mit Eisenchlorid, löst sich aber in Alkalien oder Alkalicarbonaten mit rother Farbe und giebt rothgefärbte Metallverbindungen, von welchen die sehr hygroskopische, in Alkohol schwer lösliche Kaliumverbindung und die Silberverbindung dargestellt wurden.

Aus der letzteren wurden durch Einwirkung von Jodalkylen Alkylderivate erhalten.

Methylheminylhydroxylamin, $C_8H_8O_2\left\langle\begin{array}{l}C{=}NOCH_3\\ \quad\diagdown\quad O\\ CO\end{array}\right.$,

krystallisirt in bei 115° schmelzenden, oft büschelförmig vereinigten Nadeln, löst sich ziemlich schwer in Aether, nicht in Petroläther.

Ihm gleicht das bei 106° schmelzende Aethylhemipinylhydroxylamin.

Bei Einwirkung von alkoholischer Kalilauge (2 Mol.) auf Aethylhemipinylhydroxylamin entsteht das Dikaliumsalz der Aethoxylhemipinaminsäure:

$$C_8H_8O_2\left\langle\begin{array}{l}C{=}N.OC_2H_5\\ \quad\diagdown\quad O\\ CO\end{array}\right. + 2\,KOH = C_8H_8O_2\left\langle\begin{array}{l}C\begin{array}{l}\diagup N.OC_2H_5\\ \diagdown OK\end{array}\\ CO.OK\end{array}\right. + H_2O.$$

Aus diesem wurde das entsprechend zusammengesetzte Disilbersalz dargestellt, dessen Silberatome bei Behandlung mit den betreffenden Jodalkylen durch Aethyl oder Methyl ersetzt

Digitized by Google

werden; die gewonnenen Ester wurden als dickliche Flüssigkeiten erhalten.

Entsprechend zusammengesetzte Derivate der Methoxylhemipinaminsäure wurden aus Methylhemipinylhydroxylamin gewonnen.

Die freie Aethoxylhemipinaminsäure geht beim Verdunsten ihrer Lösung unter Wasserverlust wieder in Aethylhemipinylhydroxylamin über.

Acetylhemininylhydroxylamin, $C_8H_8O_2\left\langle\begin{matrix}C{=}NO.C_2H_3O\\ \\ CO\end{matrix}\right\rangle O$,

erhalten durch Einwirkung von Chloracetyl auf die Silberverbindung, krystallisirt gut und schmilzt bei 118°. — Das entsprechend dargestellte Benzoylhemininylhydroxylamin schmilzt bei 119°.

Die beschriebenen Derivate des Hemipinylhydroxylamins stimmen in ihrer Bildung und ihrem Verhalten ganz mit den entsprechenden Phtalylhydroxylaminverbindungen überein. Noch besser wird die analoge Structur beider Körper erwiesen durch folgende charakteristische Zersetzungen:

1. Die Kaliumverbindung des Hemipinylhydroxylamins zersetzt sich beim Kochen mit Alkohol unter Bildung von Dimethoxyanthranilsäure:

$$(CH_3O)_2C_6H_2\left\langle\begin{matrix}C{=}NOK\\ \\ CO\end{matrix}\right\rangle O + H_2O = (CH_3O)_2C_6H_2\left\langle\begin{matrix}NH_2\\ \\ COOK\end{matrix}\right. + CO_2.$$

2. Aethylheminylhydroxylamin giebt bei hydrolytischer Spaltung in saurer Lösung Aethoxylamin.

3. Beim Erhitzen des Aethylhemipinylhydroxylamins entstehen Aldehyd und Hemipinimid.

Einige noch nicht abgeschlossene Versuche zeigen, dass aus Monochlorphtalsäure ein Monochlorphtalylhydroxylamin, aus Trimellithsäure ein carboxylirtes Phtalylhydroxylamin,

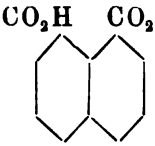
$CO_2H.C_6H_3\left\langle\begin{matrix}C{=}NOH\\ \\ CO\end{matrix}\right\rangle O$, erhalten werden können. — Beide Körper

Digitized by Google

zeigen die charakteristische Färbung mit Alkalien, keine dagegen mit Eisenchlorid. Demnach kann wohl als festgestellt betrachtet werden, dass jedenfalls manche Säuren, die als directe Substitutionsproducte der Phtalsäure aufgefasst werden können, dem Phtalylhydroxylamin entsprechende Verbindungen liefern.

Es liegen aber auch bereits Versuche, die von anderer Seite angestellt worden sind, vor, aus welchen hervorgeht, dass auch zweibasische Säuren, die nicht substituirte Phtalsäuren sind, das ihrem Imid entsprechende Hydroxylaminderivat geben können. Von solchen ist zunächst zu erwähnen die

Naphtalsäure



(1-8-Naphtalindicarbonsäure).

Dieselbe ist nicht im Königsberger Laboratorium, sondern von Jaubert in Genf untersucht worden[1]). Aus dem Anhydrid der Säure entsteht durch Einwirkung von Hydroxylamin das dem Phtalylhydroxylamin in der Zusammensetzung entsprechende Product $C_{12}H_6O_2.NOH$. Dasselbe ist farblos, giebt auch ein Methyl- und Aethylderivat, welche farblos sind, dagegen lebhaft roth gefärbte Metallverbindungen. Dieses Verhalten stimmt vollständig mit demjenigen des Phtalylhydroxylamins überein.

Anders verhält es sich beim

Camphorylhydroxylamin.

Dasselbe ist von Errera dargestellt und untersucht worden. Ehe ich die Beobachtungen mittheile, welche wir über dasselbe gemacht haben, berichte ich über diejenigen Errera's[2]).

Errera isolirte aus den Producten der Einwirkung von Hydroxylamin auf Camphersäureanhydrid das Camphorylhydroxylamin, dessen Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_2.NOH$ derjenigen

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 362. — [2]) Gazetta chim. italiana 24, II, 336.

Digitized by Google

eines hydroxylirten Camphersäureimids entspricht. Dasselbe soll in etwas gelblichen, wohlausgebildeten Krystallen aus Lösungen erhalten werden. Die Krystalle, deren geringe Färbung einer Verunreinigung zugeschrieben wird, sind gemessen und untersucht worden von Professor La Valle. Sie sollen bei 225 bis 226° schmelzen.

Die Zusammensetzung dieser Verbindung entspricht derjenigen des Phtalylhydroxylamins.

Im Verhalten stimmt sie mit dem letzteren nur theilweise überein. Wie im Phtalylhydroxylamin kann im Camphorylhydrooxylamin 1 Atom Wasserstoff durch Metalle ersetzt werden. Bei Einwirkung von 2 Mol. Aetznatron geht das Camphorylhydroxylamin in das Natriumsalz einer Säure über, welche die Elemente von 1 Mol. Wasser mehr enthält als das Camphorylhydroxylamin, deshalb als eine der Hydroxylphtalaminsäure entsprechende Verbindung zu betrachten ist. Die aus den Salzen frei gemachte Säure verliert — ganz wie die Hydroxylphtalaminsäure — beim Verdampfen ihrer Lösung wieder 1 Mol. Wasser unter Rückbildung von Camphorylhydroxylamin.

Neben dieser Uebereinstimmung zwischen den Derivaten der Phtal- und Camphersäure zeigen dieselben aber auch in folgenden Punkten abweichendes Verhalten nach Errera:

1. Die Metallderivate des Camphorylhydroxylamins und die Lösungen desselben in Alkalien oder Alkalicarbonaten sind farblos.

2. Die Lösungen des Camphorylhydroxylamins geben mit Eisenchlorid die charakteristische Färbung der Monohydroxamsäuren.

3. Mit 1 Mol. Alkali lässt das Camphorylhydroxylamin sich ohne Veränderung kochen, während das Phtalylhydroxylamin, wie bereits erwähnt wurde, unter Kohlensäureabspaltung Anthranilsäure liefert.

Die hervorgehobenen Beobachtungen, welche die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung Errera's enthalten, veranlassten uns, das Camphorylhydroxylamin selbst kennen zu lernen. Zunächst wurde beabsichtigt, ein Aethylderivat desselben darzustellen und zu ermitteln, ob dasselbe bei hydrolytischer Spaltung Aethoxylamin liefert. Dieser Versuch war zwar bis jetzt nicht durchzuführen; unsere Beobachtungen bestätigen zum Theil die-

Digitized by Google

jenigen Errera's, zum Theil ergänzen oder berichtigen sie dieselben und mögen deshalb, obgleich sie noch nicht ganz abgeschlossen sind, hier erwähnt werden.

Das Camphorylhydroxylamin wurde nach Errera's Angaben dargestellt. Aus Lösungen erhielten wir Krystalle, welche nach den im hiesigen mineralogischen Institut von Herrn Dr. Johnsen ausgeführten Messung krystallographisch identisch sind mit den von La Valle untersuchten. Diese Krystalle sind aber nicht wasserfreies Camphorylhydroxylamin; sie entsprechen der Formel $C_{10}H_{14}O_2.NOH + H_2O$. Sie schmelzen bei 61°, werden aber bei weiterem Erhitzen unter Wasserverlust wieder fest, um dann nochmals bei 223° zu schmelzen. Dieser Schmelzpunkt ist also derjenige des wasserfreien Camphorylhydroxylamins. Letzteres nimmt beim Auflösen in Wasser wieder Krystallwasser auf und scheidet sich aus der Lösung wieder in den bei 61° schmelzenden Krystallen aus.

Das in den letzteren enthaltene Wassermolekül betrachten wir als Krystallwasser, obgleich bei der grossen Leichtigkeit, mit welcher Camphorylhydroxylamin in eine um 1 Mol. Wasser reichere Säure übergeführt und umgekehrt auch aus dieser wieder erhalten werden kann, der Gedanke nahe liegt, dass in der von uns als Krystallwasser enthaltendes Camphorylhydroxylamin betrachteten Substanz thatsächlich eine der Hydroxylphtalaminsäure entsprechende Verbindung vorliegen könne. Dagegen sprechen die jetzt zu erwähnenden Beobachtungen.

Sowohl das Camphorylhydroxylamin als seine — wie bereits bemerkt — farblosen löslichen Metallderivate geben mit Eisenchlorid in der That eine Rothfärbung. Allein diese kann nur bei oberflächlicher Betrachtung mit derjenigen verwechselt werden, welche Eisenchlorid mit Monohydroxamsäuren erzeugt. Diese letztere ist violettroth oder dunkelkirschroth; der Schaum, welchen die Lösung beim Umschütteln giebt, ist ebenfalls dunkelkirschroth. Die Färbung, welche Camphorylhydroxylamin und seine Metallderivate mit Eisenchlorid geben, ist dagegen in concentrirteren Lösungen granatroth, in verdünnterer orange oder gelbroth. Sie ist weit weniger intensiv als diejenige der Monohydroxamsäuren und wird leichter als letztere durch freie Salzsäure zerstört.

Digitized by Google

Der Unterschied beider Färbungen lässt sich sehr gut erkennen, weil man, von ein und demselben Material ausgehend, die eine wie die andere erhalten kann. Löst man nämlich Camphorylhydroxylamin oder dessen aus alkoholischer Lösung leicht sich abscheidende Natriumverbindung $C_{10}H_{14}O_2 . NONa$ in Wasser auf, so geben diese Lösungen mit Eisenchlorid die für Camphorylhydroxylamin charakteristische granatrothe Färbung. Kocht man nun die nämlichen Lösungen mit einem Ueberschuss starker Natronlauge und säuert dann wieder an, so erzeugt Eisenchlorid jetzt die violettrothe Färbung der Monohydroxamsäuren. Der Unterschied der Färbungen ist gar nicht zu verkennen, sobald man beide Lösungen neben einander hält.

Camphorylhydroxylamin und seine Natriumverbindung geben demnach mit Eisenchlorid eine ihnen eigenthümliche charakteristische Färbung. Ueberschüssiges Alkali wirkt auf dieselben so ein, dass eine um die Elemente eines Moleküls Wasser reichere Säure — Hydroxylcamphorylaminsäure — entsteht, und diese zeigt die allen Monohydroxamsäuren gemeinsame rothviolette Färbung mit Eisenchlorid. Wird die mit überschüssigem Alkali gekochte Lösung angesäuert und dann mit Aether ausgeschüttelt, so hinterlässt letzterer beim Verdunsten zunächst einen dickflüssigen, unkrystallinischen Rückstand, welcher anfangs noch die violettrothe Färbung der Monohydroxamsäuren zeigt. Wird er bei gelinder Wärme eingetrocknet, dann mit Benzol aufgenommen, so fällt auf Zusatz von Petroläther zu dieser Lösung wieder Camphorylhydroxylamin aus, welches aus der freien Hydroxylcamphorylaminsäure durch Wasserabspaltung zurückgebildet ist.

Nach diesen Feststellungen erschien es doppelt interessant, das Aethylcamphorylhydroxylamin, $C_{10}H_{14}O_2 . NOC_2H_5$, zu untersuchen. Die Darstellung aus Jodäthyl und der Silberverbindung des Camphorylhydroxylamins bot keine besondere Schwierigkeit. Das Aethylcamphorylhydroxylamin krystallisirt gut, schmilzt bei 58°, löst sich wenig in Wasser, leicht in Alkohol und in Aether, färbt Eisenchlorid nicht.

Die interessante Frage, ob bei hydrolytischer Spaltung in saurer Lösung aus diesem Körper Aethoxylamin entstehe, konnte nicht gelöst werden, weil derselbe allen solchen Spaltungs-

Digitized by Google

versuchen einen bisher nicht überwundenen Widerstand entgegengesetzt hat. Es ist dies um so auffallender, weil wir bisher noch bei keinem der zahlreichen ähnlich constituirten Hydroxylaminderivate Schwierigkeiten hatten, eine solche Spaltung zu bewerkstelligen.

Das Aethylphtalylhydroxylamin und andere Aethoxylamin liefernde Verbindungen haben wir meistens in der Weise gespalten, dass wir sie im geschlossenen Rohre mit Aether, welcher die zur Hydrolyse nöthige Menge Wasser enthält und mit salzsaurem Gas gesättigt ist, erhitzten. Als Aethylcamphorylhydroxylamin nach einander je 10 Stunden lang in dieser Weise auf 100°, 120° und 150° erhitzt wurde, blieb die Hauptmenge unverändert. Beim Oeffnen des Rohres entwich Chloräthyl, welches sich aus dem Aether gebildet hatte; an den Wänden des Rohres hatten sich Tropfen abgesetzt, welche beim Verdunsten nichts hinterliessen, demnach als das bei Einwirkung von Aether auf Salzsäure entstandene Wasser anzusehen sind; höchstens Spuren von Salmiak waren gebildet. — Auch wenn das Aethylcamphorylhydroxylamin in kochender starker wässeriger Salzsäure gelöst wird, kann es unverändert aus dieser Lösung wieder ausgefällt werden.

Fasst man das bisher Ermittelte zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

Phtalylhydroxylamin und Camphorylhydroxylamin zeigen trotz analoger Bildung und empirischer Zusammensetzung und trotz eines in mancher Beziehung analogen Verhaltens doch charakteristische Unterschiede.

Von diesen fallen zunächst in die Augen die Farbreactionen. Phtalylhydroxylamin giebt gefärbte Metallverbindungen, aber keine Färbung mit Eisenchlorid; Camphorylhydroxylamin giebt farblose Metallverbindungen, mit Eisenchlorid dagegen eine charakteristische Färbung, welche wesentlich verschieden von derjenigen ist, welche Monohydroxamsäuren geben.

Dass diesen äusserlich leicht erkennbaren Unterschieden auch wichtigere im chemischen Verhalten entsprechen, zeigt sich darin, dass die Natriumverbindung des Camphorylhydroxylamins beim Kochen ihrer Lösung nicht verändert wird, und darin, dass das Aethylcamphorylhydroxylamin der hydrolytischen Spaltung in saurer Lösung den hartnäckigsten Widerstand entgegensetzt,

Digitized by Google

während die entsprechenden Derivate des Phtalylhydroxylamins leicht und in sehr charakteristischer Weise zersetzt werden.

Dem Phtalylhydroxylamin schliessen in ihrem Verhalten sich an die oben erwähnten Derivate der substituirten Phtalsäure und der Naphtalsäure.

Nach Errera entsteht bei Einwirkung von Hydroxylamin auf Bernsteinsäureanhydrid Succinylhydroxylamin, $C_4H_4O_2.NOH$. Er hat zwar letzteres noch nicht rein dargestellt, wohl aber gut charakterisirte Derivate desselben erhalten, aus deren Verhalten er schliesst, dass das Succinylhydroxylamin dem Camphorylhydroxylamin entspricht [1]).

Bestätigt sich letzteres, so haben wir zwei Klassen wesentlich von einander verschiedener Hydroxylaminderivate zweibasischer Säuren, welche beide den Imiden dieser Säuren entsprechen.

Errera glaubt den Unterschied derselben darauf zurückführen zu dürfen, dass die in beiden enthaltene Atomgruppe $:C_2O_2.NOH$ verschiedene Structur besitzen kann. Er legt dem Phtalylhydroxylamin die Formel $C_6H_4\begin{matrix}\diagup C{=}NOH \\ \diagdown CO\end{matrix}\!\!>O$, dem Camphorylhydroxylamin die Formel $C_8H_{14}<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>N.OH$ bei.

Ich halte es für möglich, dass die der Phtalsäure charakteristische Orthostellung der beiden Carboxylgruppen das verschiedene Verhalten der Anhydride gegen Hydroxylamin bedingt; ich will aber nicht behaupten, dass diese Ansicht wesentlich von derjenigen Errera's abweichend sein muss. Denn es ist denkbar, dass diese Orthostellung gerade die Folge hat, dass in der Phtalylhydroxylamingruppe die Combination $\begin{matrix}-C:NOH \\ \diagdown \\ -CO\end{matrix}\!\!>O$ auftritt, in der anderen dagegen $\begin{matrix}-CO\\-CO\end{matrix}>NOH$.

Jedenfalls fordern die bis jetzt ermittelten Thatsachen zu einer eingehenden Untersuchung beider Klassen von Verbindungen auf.

[1]) Gazetta chimic. 25, II, 25.

Digitized by Google

AUS DEM CHEMISCHEN LABORATORIUM
DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTS ZU BERLIN.

ZUR KENNTNISS

DER

HYDROCEPHALUS-FLÜSSIGKEIT.

VON

E. SALKOWSKI

IN BERLIN.

Digitized by Google

Digitized by Google

Vor einiger Zeit hatte ich Gelegenheit, eine grössere Quantität einer bei der Section erhaltenen Flüssigkeit eines chronischen Hydrocephalus bei einem Kinde zu untersuchen. Da derartige Untersuchungen nur in verhältnissmässig geringer Zahl vorliegen, glaubte ich, die sich bietende Gelegenheit nicht unbenutzt vorübergehen lassen zu sollen. Die Publication verzögerte sich, inzwischen erschien die sehr ausführliche und sorgfältige Arbeit von Nawratzki[1]), die mich von der Veröffentlichung meiner isolirten Beobachtung abhielt, um so mehr als ich versäumt hatte, mir Notizen über den Fall selbst zu machen, über welchen sich nachträglich nichts mehr eruiren liess. Wenn ich mich jetzt noch nachträglich zur Publication entschliesse, so geschieht dieses, weil ich namentlich in Bezug auf einen Punkt einen neuen Gesichtspunkt gewonnen zu haben glaube.

Die Flüssigkeit — 1050 ccm — erwies sich von fast strohgelber Farbe, weit intensiver gefärbt, als es Blutserum in der Regel ist, ganz leicht getrübt; sie filtrirte fast, aber nicht absolut klar. Reaction ausgesprochen alkalisch. Spec. Gewicht 1006.

Beim Erhitzen zum Sieden trat keine merkliche Veränderung ein, Coagulation — Ausscheidung von Eiweiss in Flocken — erfolgte erst bei leichtem Ansäuern der heissen Flüssigkeit mit Essigsäure.

Weder genaues Neutralisiren noch Ansäuern mit Essigsäure in der Kälte bewirkte einen Niederschlag, die Flüssigkeit enthält also weder Alkalialbuminat, noch Mucin oder Nucleoalbumin.

Was die Natur der nur in geringer Menge vorhandenen Eiweisskörper betrifft, so liess sich sowohl Serumalbumin als Serumglobulin nachweisen.

---

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 23, S. 532.

Digitized by Google

Eine nicht genau bestimmte Quantität der Flüssigkeit — es mögen etwa 100 ccm gewesen sein — wurde mit Magnesiumsulfat in Substanz gesättigt und abfiltrirt. Das Filtrat gab beim Erhitzen zum Sieden Eiweisscoagulation. Der Niederschlag wurde nach dem Auswaschen mit Magnesiumsulfatlösung mit Wasser behandelt, in welchem er sich vermöge des anhängenden Magnesiumsulfats löste; die Lösung zeigte gleichfalls Coagulation beim Erhitzen.

Eine zweite Quantität wurde mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt, der Niederschlag mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen. Die Erscheinungen waren die gleichen.

Eine Untersuchung auf Albumose hat leider nicht stattgefunden, da mir die Angaben von Halliburton[1]) über den Gehalt dieser Flüssigkeit daran nicht im Gedächtniss waren.

Das Filtrat einer unter Zusatz von Essigsäure auscoagulirten Quantität gab intensive Reaction mit α-Naphtol und Schwefelsäure. Mit frisch bereiteter Fehling'scher Lösung gemischt und erhitzt färbte es sich gelb und gab allmählich eine Ausscheidung von gelbem Kupferoxydulhydrat.

Zur näheren Untersuchung wurden 250 ccm unter Zusatz von Essigsäure auscoagulirt, das Filtrat eingedampft und mit Alkohol ausgezogen, der alkoholische Auszug wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst (ca. 20 ccm). Die Lösung gab wiederum eine ausgeprägte Reaction mit Fehling'scher Lösung, starke Reduction von Indigocarmin, etwas zögernde Reaction mit Nylander'scher Wismuthlösung. Mit Hefe versetzt, ging sie so schnell in Gährung über, dass an dem Gehalt an gährungsfähigem Zucker kein Zweifel sein konnte. Das Gas erwies sich als Kohlensäure. Nebenher sei noch bemerkt, dass der Alkohol aus der eingedampften Hydrocephalusflüssigkeit auch Spuren von Seifen aufnimmt. Die erwähnte wässerige Lösung trübt sich auf Zusatz von Salzsäure, die Trübung hellt sich beim Schütteln mit Aether auf, der Aether hinterlässt beim Verdunsten einen fettigen Rückstand.

Die Flüssigkeit enthält ferner eine nicht unbeträchtliche Quantität Harnstoff.

---

[1]) Lehrbuch der chemischen Physiologie und Pathologie, übersetzt von K. Kaiser, 1893, S. 374.

Digitized by Google

Zur Untersuchung hierauf wurden 125 ccm der Flüssigkeit nach Zusatz von etwas Essigsäure in 500 ccm Alkohol absolut. gegossen, nach mehrstündigem Stehen filtrirt, der alkoholische Auszug bei gelinder Wärme verdunstet und der Rückstand mit wenig Alkohol absolut. aufgenommen, filtrirt, wieder verdunstet und dieses Verfahren so lange wiederholt, bis der Rückstand sich vollkommen klar in Alkohol absolut. löste, die Lösung dann wieder verdunstet. Beim Zusatz von Salpetersäure erfolgte sofort eine ziemlich reichliche krystallinische Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff, welcher, auf einer Thonplatte abgesogen, dann mit Aether gewaschen, leicht als solcher zu erkennen war.

Der gelbe Farbstoff der Flüssigkeit ist unzweifelhaft den Kühne'schen Lipochromen zuzurechnen und kann speciell als Luteïn angesehen werden. Aus dem Verdampfungsrückstande eines alkoholischen Auszuges ging der Farbstoff leicht in Chloroform über. Diese gelbe Lösung veränderte sich beim Schütteln mit Natriumcarbonatlösung nicht (Unterschied von Bilirubin, welches dabei in die alkalische Lösung übergeht) und wurde durch Salpetersäure schnell entfärbt. Die schnelle Entfärbung entspricht einem sehr geringen Gehalt an Luteïn. Wenn derselbe irgend grösser ist, so geht der Entfärbung eine schnell vorübergehende Blaufärbung voraus, nur bei sehr geringem Gehalt ist diese Blaufärbung nicht wahrnehmbar. In der Regel gelingt es auch in der alkoholischen oder Chloroformlösung bei der spectroskopischen Untersuchung den charakteristischen Absorptionsstreifen zu constatiren; im vorliegenden Falle war wegen der zu geringen Quantität Luteïn nur eine Andeutung davon vorhanden.

Nach meinen Erfahrungen scheinen die pathologischen Transsudate alle durch Luteïn gefärbt zu sein, nur muss man, um diese Thatsache zu constatiren, mit einer gewissen Vorsicht operiren. Das Luteïn ist sehr vergänglich. Wenn man ein Transsudat mit dem vierfachen Volumen Alkohol absolut. fällt und das Filtrat (oder die Mischung) stehen lässt, so kann es an einem hellen Sommertage schon im Laufe eines Tages völlig entfärbt sein.

1. Zur quantitativen Bestimmung des Eiweisses wurden zwei Wege eingeschlagen:

a) 50 ccm der Flüssigkeit wurden mit 5 ccm concentrirter Kochsalzlösung, dann mit Essigsäure bis zur eben sauren Reaction

Digitized by Google

versetzt und zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Eiweiss wurde auf einem getrockneten, gewogenen Filter gesammelt, mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen, getrocknet, gewogen. Es ergaben sich so 0,1500 g Eiweiss, also für 100 ccm 0,30. Beim Verbrennen hinterblieb nur eine unwägbare Spur Asche.

b) Andererseits wurde der Niederschlag, welcher durch Fällung von 125 ccm der Flüssigkeit mit 500 ccm Alkohol entstanden war, nach achttägigem Stehen auf einem Filter gesammelt, ausgewaschen, mit Alkohol absolut, dann gründlich mit Aether behandelt und das Filter im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Das schneeweisse lockere Eiweiss liess sich so gut wie ohne Verlust vom Filter abnehmen. Es wurde bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Das Gewicht betrug 0,4022 g. Beim Veraschen hinterblieben 0,0424 g Asche[1]), deren Gewicht sich beim Eindampfen mit Ammoncarbonat und nochmaligem Erhitzen nicht änderte. Somit betrug das Gewicht des Eiweisses in 125 ccm 0,4022 — 0,0424 = 0,3598 g oder für 100 ccm 0,2878 g. Im Mittel wurden somit in 100 ccm gefunden 0,2939 g Eiweiss.

Nach Halliburton (Lehrbuch etc., S. 374) enthält die Hydrocephalusflüssigkeit nur wenig eigentliche Eiweisskörper, hauptsächlich Albumosen. Die nahe Uebereinstimmung der für das Eiweiss auf dem Wege der Erhitzung und der Alkoholcoagulation erhaltenen Werthe spricht sehr gegen die Anwesenheit grösserer Quantitäten von Albumosen. Es ist wohl anzunehmen, dass diese durch den Alkohol gefällt wären, das Gewicht dieses Niederschlages also grösser gewesen wäre, wie das des Hitzecoagulum, indessen gebe ich zu, dass dieser Schluss nicht unbedingt zwingend ist, und möglicherweise noch Albumosen in dem alkoholischen Filtrat hätten vorhanden sein können. Leider war mir die betreffende Angabe von Halliburton, wie bereits bemerkt, nicht in der Erinnerung und ich habe in Folge dessen eine Prüfung auf Albumosen unterlassen. Uebrigens giebt Halliburton selbst von einem Falle von acutem Hydrocephalus an, l. c., S. 375: „Die Gegenwart von Albumose war fraglich.“ Nawratzki, l. c., S. 545, fand in normaler Cerebrospinalflüssig-

[1]) Diese Asche bestand zum kleineren Theil aus Natriumcarbonat, zum grösseren aus Calciumphosphat mit wenig Magnesiumphosphat.

Digitized by Google

keit vom Kalb keine Albumosen und kein Albumin, sondern nur Globulin [1]).

2. Der Gesammt-N-gehalt wurde nach Kjeldahl bestimmt und zwar einmal in 25 ccm, das andere Mal in 100 ccm. Die erste Bestimmung ergab für 100 ccm 0,07 148 N, die zweite 0,07 271 N. Das Mittel beträgt 0,0718 N. Nimmt man, wie üblich, vielleicht aber etwas zu niedrig ist, den N-gehalt des Eiweisses zu 16 Proc. an, so sind in dem direct gefundenen Eiweiss nur 0,0470 N enthalten, somit 0,0248 N in 100 ccm in Form von Nichteiweiss. Dass diese organische N-haltige Substanz zum Theil Harnstoff ist, geht aus der qualitativen Untersuchung hervor.

3. Zur Bestimmung des Trockenrückstandes und der Asche wurden 25 ccm eingedampft, bis zum constanten Gewicht getrocknet, gewogen, dann verascht und wieder gewogen.

25 ccm ergaben 0,2992 g Trockenrückstand, davon 0,192 Asche, somit 0,1072 g organische Trockensubstanz. Für 100 ccm berechnen sich 1,1968 Trockenrückstand, 0,4288 organische Trockensubstanz, 0,768 Asche.

Von der organischen Trockensubstanz sind nach den früheren Bestimmungen 0,2939 g Eiweiss, es bleibt somit ein Ueberschuss von 0,1296 g organischer Trockensubstanz, welche Nichteiweiss ist. Dieses Nichteiweiss enthielt 0,0248 N (siehe oben) = 19,13 Proc. Da in dem Nichteiweiss eine nicht unbeträchtliche Quantität Zucker enthalten ist, so geht daraus hervor, dass die vorhandene N-haltige Substanz sehr stickstoffreich sein muss. Wäre der N ausschliesslich in Form von Harnstoff vorhanden, so würde dessen

---

[1]) Kürzlich hatte ich wiederum Gelegenheit, eine bei der Section erhaltene Flüssigkeit von chronischem Hydrocephalus zu untersuchen. — Circa 200 ccm wurden unter vorsichtigem Zusatz von Essigsäure auscoagulirt, das Filtrat gab nicht die geringste Andeutung von Biuretreaction. Es wurde mit Phosphorwolframsäure unter Zusatz von Salzsäure ausgefällt, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt und mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen, dann mit Barytwasser unter Erwärmen auf dem Wasserbade zersetzt, filtrirt. Aus dem Filtrat wurde der überschüssige Baryt durch NH_3 und $(NH_4)_2CO_3$ entfernt, das Filtrat gab weder direct, noch nach dem Einengen, wobei inzwischen noch einmal eine geringe Quantität von nachträglich ausgeschiedenem $BaCO_3$ abfiltrirt wurde, bis auf wenige Cubikcentimeter auch nur die geringste Andeutung von Biuretreaction. Auch in diesem Falle war also weder Albumose noch Pepton vorhanden.

Digitized by Google

Menge für 1000 ccm 0,46 g betragen, es bliebe somit für die N-freie Substanz 1,296 — 0,46 = 0,836 für 1000 ccm übrig. Diese N-freie Substanz ist sicher zu einem grossen Theile Zucker.

Die Asche besteht zum grössten Theile aus Chloriden. Nach der Chlorbestimmung (ausgeführt durch Titriren mit einer Silberlösung, von welcher 1 ccm = 0,001 NaCl — die Asche wurde zu 100 ccm gelöst, davon wurden 50 ccm mit der Pipette zum Titriren entnommen, gebraucht wurden 75,4 ccm Silberlösung) waren von den 0,706 g Asche 0,6032 Chlornatrium, wobei sämmtliches Chlor als Natrium gerechnet ist. Da thatsächlich auch Kalium vorhanden, so ist der Gehalt an Chloriden noch etwas höher.

Ausser der Salzsäure wurde in der wässerigen Lösung der Asche auch Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure von Metallen Natrium und Kalium constatirt. Dass auch Calciumphosphat und Magnesiumphosphat in geringen Mengen vorhanden sind, wurde oben schon bemerkt (im Alkoholcoagulum).

4. Zur Bestimmung der Alkalien wurden 100 ccm eingedampft, verkohlt, verascht, die Veraschung durch Aufstreuen von ein wenig Ammoniumnitrat beendigt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure neutralisirt und mit einer Lösung von reinstem Aetzbaryt gefällt, am nächsten Tage filtrirt. Aus Filtrat und Waschwasser wurde der überschüssige Baryt durch Ammoniak und Ammoniumcarbonat entfernt, Filtrat und Waschwasser eingedampft, zur Entfernung etwa vorhandener Salpetersäure mit Salzsäure zur Trockne gedampft und erhitzt. Der Rückstand in Wasser gelöst, nochmals mit Ammoniak und Ammoniumcarbonat versetzt und nach längerem Stehen von einer geringen Trübung abfiltrirt, schliesslich eingedampft, mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt, zur Trockne gebracht, geglüht, gewogen, der Kaliumgehalt durch Platinchlorid bestimmt. — Es wurde erhalten

$$0{,}7412\ KCl + NaCl \text{ und } 0{,}1854\ K_2PtCl_6.$$

Daraus berechnet sich:

$$0{,}0566\ KCl \text{ und } 0{,}6845\ NaCl$$

$$\text{oder } 0{,}0357\ K_2O \text{ und } 0{,}3628\ Na_2O.$$

Setzt man die Summe von $K_2O + Na_2O = 100$, so beträgt

Digitized by Google

das K_2O 8,95 Proc. des Gemisches. Das Verhältniss von Kali zu Natron ist gleich 1:10,16.

Fassen wir die an der Hydrocephalusflüssigkeit gemachten Beobachtungen zusammen, so sind durch die qualitativen Untersuchungen im vorliegenden Falle gefunden:

Eiweiss, und zwar sowohl Globulin als auch Serumalbumin, — Kohlehydrate, darunter gährungsfähiger Zucker, — Harnstoff, — Spuren von Fett und Seifen, — Salzsäure, — Kohlensäure, — — Phosphorsäure, — Schwefelsäure, — Natrium, — Kalium, — Calcium, — Magnesium.

Die quantitativen Bestimmungen haben für 1000 ccm ergeben:

Eiweiss	2,939	
Sonstige organische Substanz	1,349	
Organische Trockensubstanz	4,288	
Asche	7,668	
Trockenrückstand		11,956
Wasser		988,044
Gehalt an Chlornatrium (aus Cl berechnet)		6,032
Gesammt-N-gehalt		0,718
Natron		3,628
Kali		0,357

Kali : Natron = 1 : 10,16.

Schliesslich seien mir noch einige Bemerkungen bezüglich des Zuckergehaltes und des Kaligehaltes gestattet.

1. Zucker hat zuerst Cl. Bernard [1]) auf Grund des positiven Ausfalles der Trommer'schen Probe als Bestandtheil der Cerebrospinalflüssigkeit angegeben. Turner [2]) beobachtete diese Reduction gleichfalls, konnte aber keine Gährung erhalten. Hoppe-Seyler äussert sich über diesen Punkt in seiner Physiologischen Chemie, S. 605 folgendermaassen: „In der Cerebrospinalflüssigkeit findet sich im normalen Zustande kein Zucker, in den nachher abgelassenen Flüssigkeiten ist dagegen gährungsfähiger und rechts-

[1]) Leçons de physiol. expér. Paris I, p. 306. — [2]) Chem. Gaz. 1854, S. 284. — [1]) und [2]) citirt nach Lehmann's Zoochemie, S. 241.

Digitized by Google

drehender Zucker meist enthalten, ebenso fand ich ihn in der Cerebrospinalflüssigkeit bei einfacher und tuberculöser Meningitis. Es scheint hiernach, dass der Eintritt von Zucker in diese Flüssigkeit nur in Folge von Reizung oder Entzündung des Gehirns und Rückenmarks geschieht."

Nawratzki hat in frischer Cerebrospinalflüssigkeit sowohl beim Menschen als beim Kalb den Nachweis von gährungsfähigem, rechtsdrehendem Zucker, welche ein Osazon vom Schmelzpunkt 204° lieferte, den man also wohl mit Sicherheit als Traubenzucker bezeichnen kann, stets führen können. Dagegen vermisste er denselben schon wenige Stunden post mortem. Nawratzki [1]) vermuthet, wie mir scheint, mit Recht, dass das Verschwinden des Zuckers von einem Gehalt der Cerebrospinalflüssigkeit an glycolytischem Ferment abhängen möchte. Demgegenüber ist der Befund von gährungsfähigem Zucker im vorliegenden Falle bemerkenswerth. Allerdings ist seine Quantität nicht gross, denn wenn man auch die günstigste Annahme macht, dass die stickstoffhaltige Substanz ausschliesslich Harnstoff gewesen sei, überschreitet die Quantität desselben nicht 0,8 p. M. Es ist wohl möglich, dass sie während des Lebens erheblich grösser war.

Eine ganz abweichende Ansicht über die Natur der reducirenden Substanz hat Halliburton [2]) ausgesprochen: er erklärte dieselbe für Brenzkatechin. Nawratzki [3]) konnte in 430 ccm Cerebrospinalflüssigkeit von Kälbern kein Brenzcatechin auffinden, auch in der vorliegenden Hydrocephalusflüssigkeit war höchstwahrscheinlich kein Brenzcatechin vorhanden, da sich die stark alkalische Flüssigkeit beim Aufbewahren nicht dunkler färbte, was bei irgend merklichem Gehalt an Brenzcatechin sicher der Fall gewesen wäre [4]).

2. Von C. Schmidt rührt die Angabe her, dass die Hydrocephalusflüssigkeit sich von allen anderen Transsudaten dadurch unterscheidet, dass sie relativ reich an Kalisalzen ist. Diese Angabe ist theils bestätigt (Hilger), theils nicht bestätigt (neuere

---

[1]) l. c., S. 554. — [2]) Halliburton, l. c., S. 376. — [3]) l. c., S. 540. — [4]) Auch die oben erwähnte zweite Hydrocephalusflüssigkeit zeigte nach Zusatz von Natronlauge beim tagelangen Stehen keine Dunkelfärbung, enthielt also höchstwahrscheinlich kein Brenzcatechin, zu einer genauen Untersuchung reichte die zur Verfügung stehende Quantität nicht aus.

Digitized by Google

Beobachter). Hammarsten[1]) sagt darüber: „Die alte Angabe, derzufolge die Cerebrospinalflüssigkeit durch einen grösseren Reichthum an Kalisalzen von den Transsudaten sich unterscheiden würde, ist durch die neueren Untersuchungen von Yvon, Halliburton und Nawratzki nicht bestätigt worden."

Ich kann mich dieser Auffassung nicht ganz anschliessen, ich meine doch, dass man über die Angaben eines so ausgezeichneten Analytikers, wie C. Schmidt, nicht ohne Weiteres zur Tagesordnung übergehen kann, sondern sie als zu Recht bestehend betrachten und nach Ursachen für die Verschiedenheit der Angaben suchen muss. Hoppe-Seyler[2]) äussert sich darüber folgendermaassen:

„C. Schmidt machte auf den relativ hohen Kaliumgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit aufmerksam, der allerdings eine bestimmte Unterscheidung von allen Transsudaten giebt, aber bis jetzt wohl nur in solchen Flüssigkeiten gefunden ist, die der Leiche entnommen sind."

Demnach scheint Hoppe-Seyler geneigt zu sein, den hohen Kaligehalt auf nachträglich stattgefundene Diffusionsvorgänge zu beziehen, also als Leichenerscheinung zu deuten. Man wird sich dieser Anschauung kaum anschliessen können, da derartige Diffusionsvorgänge dann auch in anderen Capillargebieten stattfinden müssten, wovon nichts bekannt ist. Es müssen noch andere Gründe dafür vorhanden sein, warum der Kaligehalt des Transsudates aus demselben Capillargebiet einmal hoch und das andere Mal niedrig ist.

Um einen näheren Einblick zu gewinnen, habe ich mir schon vor dem Erscheinen der Arbeit von Nawratzki die Mühe genommen, die für die Alkalisalze vorhandenen Analysenzahlen auf Natriumoxyd und Kaliumoxyd umzurechnen[3]).

Der Raumersparniss wegen lasse ich die Berechungen hier fort. Nach dem Erscheinen der Arbeit von Nawratzki habe ich dann die in dieser enthaltenen bezw. citirten Zahlen für Chlorkalium und Chlornatrium gleichfalls auf K_2O und Na_2O umgerechnet. Es ist so die nachfolgende Tabelle entstanden. Es bedarf noch einer Erklärung, warum ich die Angaben über

[1]) Lehrbuch der physiol. Chem., 4. Aufl., S. 196. — [2]) Physiol. Chem., S. 604. — [3]) „Phosphorsaures Natron" ist dabei als Na_3PO_4 angenommen.

Digitized by Google

Kalium- und Natriumsalze nicht auf Kalium und Natrium umgerechnet habe statt auf Kaliumoxyd und Natriumoxyd. Ich habe das gethan, weil ich die für die Hydrocephalusflüssigkeit gefundenen Zahlen zu einigen älteren Angaben über Alkaliausscheidung von mir in Beziehung setzen wollte, welche gleichfalls auf Kaliumoxyd und Natriumoxyd lauten. Auch die vielleicht auffallend erscheinende Berechnung, wie viel das Kali procentisch von der Summe von Kali und Natron ausmacht, erklärt sich hieraus.

Nr.	Art der Flüssigkeit	1000 Theile enthalten		Die Summe von Kali und Natron = 100 gesetzt, beträgt das Kali	Verhältniss von Kali zu Natron	Beobachter
		Kali	Natron			
I	Acuter Hydrocephalus	1,4287	4,5413	23,92	1 : 3,18	C. Schmidt[1])
II	Acuter Hydrocephalus	1,0419	4,7387	18,92	1 : 5,55	C. Schmidt[1])
III	Chronischer Hydrocephalus	0,6907	2,1304	24,72	1 : 3,05	Hilger[2])
IV	Chronischer Hydrocephalus	0,2666	4,2555	5,87	1 : 15,96	C. Schmidt[1])
V	Chronischer Hydrocephalus	0,357	3,628	8,95	1 : 10,16	Eigene Beobachtung
VI	Chronischer Hydrocephalus	0,2083	3,7613	5,25	1 : 18,05	Yvon[3])
VII	Chronischer Hydrocephalus	0,1768	4,7666	3,58	1 : 26,97	Halliburton[3])
VIII	Chronischer Hydrocephalus	—	—	5,25	1 : 18,0	Fr. Müller[4])
IX	Normale Cerebrospinalflüssigkeit vom Kalb	0,2374	3,6511	6,10	1 : 15,38	Nawratzki[4])
X	Normale Cerebrospinalflüssigkeit vom Kalb	0,1900	3,6829	4,91	1 : 19,32	Nawratzki[4])

[1]) Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 64. — [2]) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867, Nr. 56. — [3]) Halliburton, l. c. — [4]) Nawratzki, l. c.

Digitized by Google

Ueberblickt man die Zahlen für die Alkalien zunächst in den pathologischen Flüssigkeiten, so zeigt es sich, dass der Natrongehalt in verhältnissmässig engen Grenzen schwankt, nämlich, abgesehen von dem einen Fall von Hilger, zwischen 3,628 und 4,766. Nahe der Minimalzahl liegen auch die von Nawratzki für die Cerebrospinalflüssigkeit des Kalbes gefundenen Zahlen. Nur die Angabe von Hilger ist erheblich niedriger. Während sich also die Zahlen für das Natron in sehr engen Grenzen bewegen, sind die Zahlen für das Kali ausserordentlich schwankend, nämlich von 0,1768 p. M. in Nr. VII bis 1,4281 in Nr. I. Es ist klar, dass dementsprechend auch das Verhältniss Kali:Natron ein sehr schwankendes sein muss.

Was ist nun die Ursache des hohen Kaligehaltes in einzelnen Fällen?

Sehen wir zunächst von dem einen von Hilger beschriebenen Fall ab, so ergiebt sich hinsichtlich des Kaligehaltes ein scharfer Unterschied zwischen den acuten und chronischen Fällen, nur in den acuten Fällen ist der Kaligehalt hoch, in den chronischen dagegen niedrig, etwa entsprechend dem des Blutserums, eher noch etwas niedriger. Ebenso ist er niedrig in der normalen Cerebrospinalflüssigkeit des Kalbes.

Worin sind nun die Momente gelegen, welche in den acuten Fällen einen stärkeren Uebertritt von Kalisalzen aus dem Blut zur Folge haben?

Man kann zur Erklärung einerseits an den localen Process denken, andererseits an das die acuten Fälle begleitende Fieber. Der locale Process kann wohl nur dann einen Einfluss haben, wenn das Transsudat reich ist an Leucocyten. Es bleibt also nur das Fieber übrig. Wenn diese Anschauung richtig ist, wenn der hohe Kaligehalt der Flüssigkeit des Hydrocephalus acutus eine Theilerscheinung des Fiebers ist, so ist zu erwarten, dass auch andere während des Fiebers entstandene Transsudate reich an Kalisalzen sind. Beobachtungen über den Kaligehalt eigentlicher Transsudate während mehr oder weniger hohen Fiebers liegen meines Wissens nicht vor. Vor einer langen Reihe von Jahren habe ich aber Untersuchungen über die Kaliausscheidung u. A. beim Fieber ausgeführt[1]), welche hier wohl zur Stütze herangezogen werden können.

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 53.

Digitized by Google

Vom Harn, der ja gleichzeitig als Transsudat und Secret anzusehen ist, habe ich nachgewiesen, dass im Fieber das Kali von der Summe Kali + Natron einen ausserordentlich viel höheren Bruchtheil ausmacht, als in der fieberfreien Zeit. So betrug, um nur ein Beispiel anzuführen, in einem Falle von acuter fibrinöser Pneumonie das Kali im Harn an den einzelnen Tagen 92,4 bezw. 82,8 bezw. 83,8 Proc. der Summe von Kali + Natron, an den nachfolgenden fieberfreien Tagen 21,1 bezw. 21,8 bezw. 27,2 Proc. Aehnlich waren die Verhältnisse bei Febris recurrens, Erysipelas faciei etc.

Diese Vermehrung der Kalisalze zeigt sich unter Umständen auch in den Darmentleerungen. Während sonst in den Fäces das Kali etwa ein Drittel der Gesammtsumme der Alkalien beträgt, bei Diarrhöen noch weit mehr zurücktritt, enthalten die diarrhöischen Darmentleerungen beim Ileotyphus constant mehr Kali wie Natron. Im Maximum betrug das Kali 87 Proc. der Summe von Kali + Natron. Ich gebe gern zu, dass beim Ileotyphus auch andere Momente von Einfluss sein können auf die Ausscheidung des Kali, sicher aber kommt das Fieber ganz wesentlich mit in Betracht.

Was den von Hilger beschriebenen Fall betrifft, so ist er abnorm durch die geringe Quantität des vorhandenen Natrons, der Kaligehalt ist, absolut genommen, bei Weitem nicht so hoch, wie in den Fällen von C. Schmidt, immerhin erheblich höher, wie in den anderen chronischen Fällen. Es ist möglich, dass in diesen Fällen auch Fieber bestanden hat, genauere Angaben sind nicht vorhanden.

Wir kommen also zu dem Resultat, dessen weitere Begründung durch Untersuchungen freilich sehr wünschenswerth erscheint, dass nicht alle Hydrocephalusflüssigkeiten reich sind an Kali, sondern nur die Flüssigkeit des acuten Hydrocephalus und dass der hohe Kaligehalt nicht etwas für die Hydrocephalusflüssigkeit Specifisches darstellt, sondern verursacht wird durch das die acuten Ergüsse begleitende Fieber, eine Theilerscheinung desselben darstellt, die sich auch in anderen Transsudaten und Secreten beim Fieber wiederholt.

Digitized by Google

DIE HÄMOLYSE

(EHRLICH)

VOM GESICHTSPUNKT OSMOTISCHER STÖRUNGEN BETRACHTET.

Von

Prof. Dr. med. BAUMGARTEN

in Tübingen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Der lebhafte Wunsch, auch meinerseits ein wenn auch nur bescheidenes Scherflein zu der vorliegenden Festschrift beizutragen, hat mich bestimmt, über Untersuchungen zu berichten, welche mich zwar seit längerer Zeit beschäftigen, aber noch bei Weitem nicht abgeschlossen sind. Möge der pietätvolle Zweck die Unvollkommenheit des Dargebotenen entschuldigen!

Das Thema, zu welchem ich im Folgenden einen kleinen Beitrag liefere, steht in enger Beziehung zu dem Forschungsgebiete unseres hochverehrten Herrn Jubilars und ist für mich durch lebensvolle Erinnerungen mit seiner Persönlichkeit verbunden. In seinem Colleg über „Physiologische Chemie", welches mir während meiner Königsberger Assistentenzeit zu hören vergönnt war und dem ich auch sonst vielfache nachhaltige Anregung verdanke, wurde mir zum ersten Male Gelegenheit geboten, Experimente über Transfusion andersartigen Blutes anstellen zu sehen und die merkwürdigen Wirkungen dieses Eingriffes zu verfolgen. Seitdem habe ich diese den Pathologen nicht weniger als den physiologischen Chemiker interessirende Erscheinung, welche trotz der werthvollen, den neueren Arbeiten zu dankenden Verfeinerung unserer Kenntniss über dieselbe immer noch viel Räthselhaftes in sich birgt, nicht mehr aus dem Auge gelassen, ohne mich freilich zunächst, wegen vielfacher anderweitiger Arbeiten, näher mit dem Gegenstande befassen zu können. Erst die bekannten Arbeiten H. Buchner's, Bordet's und namentlich Ehrlich's und seiner Schüler über die „globulocide" (Buchner) oder „hämolytische"[1]) (Ehrlich) Wirkung

[1]) Buchner hat neuerdings seine ursprüngliche Bezeichnung „globulocid" zu Gunsten des Ausdruckes „hämolytisch" aufgegeben [cf. H. Buchner, Zur Kenntniss der Alexine sowie der specifisch bactericiden und specifisch hämolytischen Wirkungen (Münchener med. Wochenschr. 1900, Nr. 9)].

Digitized by Google

des Blutserums, welche Wirkung von den Autoren in nächste Beziehung gesetzt wurde zu den „bactericiden“ oder „bacteriolytischen“ Eigenschaften des Blutes, gaben mir den Anlass, zu der Frage der Hämolyse durch eigene Untersuchungen Stellung zu nehmen.

Vor den Untersuchungen der letztgenannten Forscher hatte ich mir die Vorstellung gebildet, dass die Thatsache des Zugrundegehens und der Auflösung der rothen Blutkörperchen im Blute einer anderen Species sich biologisch am einfachsten so erklären liesse, dass die aus der Ader eines Thieres entfernten rothen Blutkörperchen wie alle gewaltsam aus ihrem Mutterboden gerissenen zelligen Elemente alsbald dem Tode verfallen müssen, falls sie nicht etwa schleunigst, wie bei der Transfusion gleichartigen Blutes unter genau dieselben Lebensbedingungen wie vorher zurückversetzt werden. Jedenfalls entsprechen ja auch die Erfahrungen über die Bluttransfusion in dem Punkte vollständig unseren sonstigen Erfahrungen über die Transplantation der Gewebe, dass bei Ueberpflanzung eines Gewebstheiles von einem Organismus zum anderen nur dann mit einiger Sicherheit auf ein Fortleben, auf eine Einheilung des transplantirten Gewebes zu rechnen ist, wenn der Organismus, in welchem die Transplantation vorgenommen wird, derselben oder wenigstens einer nahe verwandten Species angehört. Von allen zelligen Gebilden des thierischen Körpers sind nun bekanntlich die rothen Blutkörperchen mit die empfindlichsten; schon im eigenen Organismus gehen sie schnell zu Grunde, wenn sie gezwungen sind, die Blutbahn zu verlassen und in die Gewebe überzutreten. Bei der Transfusion andersartigen Blutes werden sie zwar wieder in die Blutbahn, in die Blutcirculation übergeführt, aber in das Blut einer anderen Species. Und weil dieses Blut chemisch verschieden ist von demjenigen, welchem sie angehörten, können sie darin nicht fortleben, und weil sie darin absterben, lösen sie sich auf. Denn nur die lebende Zelle hat Bestand, die todte zerfällt auch in den Säften ihres eigenen Organismus. Huppert[1]) hat in einer trefflichen, meines Erachtens in ihrer Bedeutung noch viel zu wenig gewürdigten Abhandlung ausgeführt und begründet,

[1]) Huppert, Ueber die Erhaltung der Arteigenschaften, Rectoratsrede, Prag 1896; J. Koch.

Digitized by Google

dass zwischen den Hämoglobinen verschiedener Thierarten zweifellose chemische Unterschiede bestehen und dass diese Unterschiede darauf zurückzuführen sind, dass der eiweissartige Bestandtheil der Hämoglobine immer von anderer chemischer Beschaffenheit ist. Hiervon ausgehend, hebt Huppert hervor, „dass es dem Chemiker ganz undenkbar ist, dass chemisch verschiedene Verbindungen in einer immer gleich beschaffenen, immer in derselben Weise thätigen Umgebung Bestand haben können. Die Umgebung muss zu den chemischen Individuen passen, sonst gehen sie zu Grunde oder werden sofort unverwendet aus dem Organismus entfernt. Wo verschiedene Hämoglobine angetroffen werden, sind sicher auch andere Eiweisskörper verschieden und nicht bloss diese, sondern auch noch manche andere Einzelheiten im chemischen Bau des Thieres. Die Verschiedenheit der Hämoglobine ist nur eine Theilerscheinung, gewissermaassen ein Kennzeichen des ganzen chemischen Zustandes, der chemischen Constitution des Thierleibes, dem sie angehören". Obwohl Huppert in diesen Ausführungen nicht auf die Erscheinung der „Auflösung" der rothen Blutkörperchen bei der Transfusion derselben in das Blut einer fremden Species Bezug nimmt, so ist doch nach den soeben wörtlich wiedergegebenen Sätzen wohl zweifellos, dass der genannte Forscher die Ursache der Auflösung darin gegeben sieht, dass die rothen Blutkörperchen im fremden Serum „zu Grunde gehen", weil die Umgebung „chemisch nicht zu ihnen passt", und nun als todte Körperchen das Hämoglobin per diffusionem herauslassen, wie sie das ja auch im Leichenblute thun. Die Einwirkung eines besonderen „hämolytischen" Stoffes wird durch diese Vorstellung nicht gefordert; sie schliesst indessen nicht aus, dass die rothen Blutkörperchen in dem fremden, für sie chemisch nicht angepassten Serum nicht allein unter unzureichende Lebensbedingungen, sondern zugleich auch unter andere osmotische Verhältnisse gerathen und demnach ihren Farbstoff noch weit rascher und vollständiger abgeben, als es in einer zwar zur Erhaltung ihres Lebens ungeeigneten, aber „isotonischen" Flüssigkeit der Fall sein würde. Wie geringe Differenzen der Salzconcentration ausreichen, um in kochsalzhaltigen Flüssigkeiten eine Hämoglobinolyse der darin suspendirten rothen Blutkörperchen herbei-

Digitized by Google

zuführen, das haben neuerdings namentlich die schönen Versuche Hamburger's[1]) gezeigt.

Diesen Standpunkt der Erklärung, welchen ich den biologisch-physikalischen nennen möchte, habe ich bereits Buchner gegenüber, welchem das Verdienst gebührt, eine rein chemische Auffassung des Vorganges der Blutkörperchenauflösung im homogenen Serum durch exacte Versuche im Reagensglas angebahnt zu haben, festzuhalten gesucht. Buchner stützte sich in seiner Beweisführung hauptsächlich auf die bereits von Daremberg festgestellte Thatsache, dass das heterogene Serum seine hämolytische Kraft verliert, „inactivirt" wird, wie Buchner das ausdrückt, wenn es eine halbe Stunde auf 55° erhitzt wird. Durch die Erhitzung sollte, nach Buchner, der hämolytische Stoff, die „globulocide" Substanz, ein den Enzymen nahestehender Eiweisskörper, zerstört werden. Da Buchner aber nicht den Nachweis erbracht hat, dass durch die Erhitzung nicht auch die osmotischen Verhältnisse des heterogenen Serums geändert werden, so war seine Schlussfolgerung nicht überzeugend[2]). Doch fand Buchner's chemische Auffassung anscheinend sehr gewichtige Stützen in den nachfolgenden Arbeiten von Bordet sowie namentlich von Ehrlich und seinen Schülern.

Bordet[3]) zeigte nämlich, dass das Serum normaler Meerschweinchen, welches an sich keine Auflösung des Kaninchenblutes bewirkt, diese Eigenschaft in ausgesprochenem Maasse erlangt, wenn man die Thiere (Meerschweinchen) mit wiederholten Injectionen von defibrinirtem Kaninchenblut behandelt. Durch halbstündiges Erhitzen auf 55° verliert das Meerschweinchenserum seine lösende Wirkung für das Kaninchenblut, erhält sie aber wieder durch Zufügung einer gewissen Menge normalen Meerschweinchen- oder Kaninchenserums. Ehrlich und

---

[1]) Hamburger, La résistance des globules rouges à l'état normal et à l'état pathologique, XIIIe Congrès International de Médecine, Paris, 2—9 Août 1900, Résumés des rapports présentés à la section d'Anatomie pathologique. Paris, Masson et Cie., 1900. (Vortrag mit Demonstrationen.) — [2]) Man wolle hierüber meine diesbezüglichen eingehenden kritischen Erörterungen in meinem Aufsatz: Zur Lehre von den natürlichen Schutzmitteln des Organismus gegenüber Infectionen (zugleich als Antwort an Herrn Professor H. Buchner), Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 7, 8 u. 9, einsehen. — [3]) Bordet, Annales de l'Institut Pasteur, t. XII, no. 10.

Digitized by Google

Morgenroth[1]) haben nun in einer grossen Reihe höchst interessanter und wichtiger Versuche die Bordet'schen Resultate nicht nur bestätigt, sondern sie wesentlich erweitert und vertieft und unter Zugrundelegung der bekannten „Seitenkettentheorie" Ehrlich's eine neue Erklärung des ganzen Vorganges auf chemischer Basis zu geben versucht. Entscheidend wurde für ihre Auffassung die Beobachtung, dass das mit hämolytischer Kraft begabte Blutserum (Immunserum) seine Lösungskraft für die betreffenden rothen Blutkörperchen verliert, wenn man die bei Temperaturen von 0 bis 3° gehaltene Mischung von Immunserum und fremden Blutkörperchen (bei welcher Temperatur keine Lösung der letzteren eintritt) oder auch die Mischung des durch Erhitzung auf 55° „inactivirten" Serums mit andersartigem Blut, nach $^1/_4$ stündigem Verweilen bei 40° C., centrifugirt. Die blutkörperchenfreie Flüssigkeit ist dann weder für sich allein noch nach Zusatz von normalem (von nicht vorbehandelten Individuen der betreffenden Thierart stammenden) Serum im Stande, neu hinzugefügte rothe Blutkörperchen der betreffenden anderen Thierart zu lösen, während das Blutkörperchensediment nach Hinzufügung bestimmter Mengen des normalen Serums prompt in Lösung geht. Die Erscheinung ist specifisch insofern, als nur die rothen Blutkörperchen derjenigen Thierart, mit dessen Blut die präparatorischen Injectionen gemacht worden sind, in diesen Versuchen aufgelöst werden. Aus diesen mit voller Constanz eintretenden Resultaten folgern die Autoren, dass in dem „Immunserum" zwei Stoffe enthalten sind, ein hitzebeständiger sogenannter Immunkörper (Zwischenkörper) und ein durch Hitze leicht zerstörbares sogenanntes Addiment oder Complement (Endkörper), durch deren gemeinschaftliche chemische Einwirkung auf das heterogene rothe Blutkörperchen letzteres aufgelöst wird. Der Immunkörper ist als eine im Serum gelöste unter dem Einfluss der Vorbehandlung mit heterogenem Blute reichlich reproducirte „Seitenkette" bestimmter Körperzellen zu denken, die mittelst chemischer Affinität an das Protoplasmamolecül des fremden rothen Blutkörperchens gebunden, in diesem „verankert"

[1]) Ehrlich und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. Ueber Hämolysine; zweite, dritte und vierte Mittheilung. (Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1, 22; 1900, Nr. 21 und 31 und 1901, Nr. 10.)

Digitized by Google

wird, das Complement als ein schon im normalen (nicht vorbehandelten) Blutplasma in gewisser Menge vorhandener fermentartiger proteolytischer Stoff aufzufassen, der von dem nicht verankerten Ende des Immunkörpers angezogen, gefesselt, durch diese Vermittelung des letzteren die Hämolyse vollzieht. Diese ist demnach im vorliegenden Falle ein complicirter, rein chemischer Vorgang.

Die Experimente Ehrlich's und Morgenroth's sind in ihrem Thatbestand von verschiedenen competenten Forschern (v. Dungern, Buchner, Bordet) durchaus bestätigt worden und auch ich kann auf Grund einer Nachprüfung derselben die Richtigkeit der Beobachtungsthatsachen bekräftigen. Hinsichtlich der Deutung dieser Experimente vermochte ich jedoch Bedenken nicht zu unterdrücken. Für fast sicher halte zwar auch ich, dass bei den Reagensglasversuchen über Hämolyse im heterogenen Serum chemische Processe im Spiele sind. Sobald man aber weiter geht und die Natur und Wirkungsweise der in Action tretenden etwaigen chemischen Stoffe, Ehrlich folgend, zu bestimmen sucht, geräth man in Unsicherheit und Zweifel. Dass der sogenannte Immunkörper, jener Stoff oder jenes Etwas, das, wie Ehrlich zweifellos erwiesen, aus dem sogenannten Immunserum[1]) von den heterogenen Blutkörperchen angezogen und gebunden wird, eine Seitenkette bestimmter Körperzellen sei, erschien gewiss möglich und in Anbetracht der grossen Erfolge, welche die Seitenkettentheorie für das Verständniss der Vorgänge bei der Antitoxin-Immunität gehabt, sehr ansprechend; aber ein Beweis für die Annahme, dass der gebundene Stoff eine solche „Seitenkette" wirklich sei, liegt doch in diesem speciellen Falle nicht vor und vollends bleibt die Frage nach der chemischen Qualität des gebundenen Stoffes offen. Könnten daher die von den rothen Blutkörperchen im heterogenen Serum gebundenen und in ihnen aufgespeicherten Stoffe nicht vielleicht auch Salze sein? Und was die Auffassung des zur Lösung nothwendigen Factors, des „Complementes", als eines „verdauenden Fermentes" anlangt, so ist diese nicht nur nicht erwiesen, sondern sogar, wie ich bereits gegen Buchner ausge-

[1]) Ich sage sogenanntes Immunserum, da eine Immunität gegen die schädliche Wirkung andersartigen Blutes durch Vorbehandlung mit wiederholten Injectionen des letzteren für das behandelte Thier nicht gewonnen wird.

Digitized by Google

führt habe (siehe oben), recht unwahrscheinlich. Die makroskopischen Erscheinungen der Hämolyse im heterogenen Serum sind durchaus keine anderen, als wir sie nach Einbringung von rothen Blutkörperchen in diluirte Salzlösungen oder in destillirtes Wasser eintreten sehen; ja in letzterem wird sogar nicht nur das Hämoglobin, sondern auch, wozu das heterogene Serum nicht befähigt ist, das Stroma der rothen Blutkörperchen aufgelöst, und doch wird Niemand in diesem letzteren Falle von einer „Verdauung" der rothen Blutkörper sprechen wollen.

Durch diese Bedenken veranlasst, habe ich versucht, ob es vielleicht gelingen könnte, durch möglichst genaue mikroskopische Beobachtung der Erscheinungen, welche bei der Hämolyse im heterogenen Serum in vitro stattfinden, einen näheren Aufschluss über das Wesen des Vorganges zu erlangen.

Systematische und eingehende mikroskopische Untersuchungen über den in Rede stehenden Vorgang sind bereits von Landois in seinen grundlegenden Arbeiten über die Transfusion des Blutes[1]) angestellt worden. Aber der genannte Forscher zieht daraus keinen bestimmten Schluss auf das Wesen des hämolytischen Processes. Ich komme auf seine Darstellung noch zurück. Buchner[2]) bestätigt die Beobachtung Landois', dass die Stromata resp. bei Vogel- und Reptilienblut Stromata + Kern im hämolytischen Serum ungelöst bleiben, erblickt aber hierin keinen Grund gegen seine chemische Auffassung, „da sich Kernsubstanzen und chemisch ähnliche Stoffe gegen Enzymwirkungen anders verhalten müssen als gewöhnliche Eiweisskörper". Bordet machte in der 8. Sitzung der pathologisch-anatomischen Section des letzten Pariser Internationalen medicinischen Congresses in der Discussion zu den Vorträgen der Herren Hamburger und Vaquez über „Resistenz der rothen Blutkörperchen", im Anschluss an meine Bemerkung, dass die Erhaltung der Stromata im hämolytischen Serum wenig gut mit der Annahme der Wirksamkeit eines „verdauenden Fermentes" in diesem Serum harmonire, die Mittheilung, dass nach seinen Beobachtungen „das

[1]) Landois, Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875, Vogel. — [2]) Buchner, Natürliche Schutzeinrichtungen des Organismus und deren Beeinflussung zum Zweck der Abwehr von Infectionsprocessen, Münchener medic. Wochenschr. 1899, Nr. 39 u. 40 (Separatabdruck S. 7/8).

Digitized by Google

Stroma der durch ein Serum zerstörten Körperchen einer Plasmolyse unter Einwirkung einer starken NaCl-Lösung nicht mehr fähig sei, während die durch destillirtes Wasser behandelten Körperchen diese Fähigkeit noch besässen [1])".

Meine eigenen Untersuchungen sind nun, wie ich schon eingangs erwähnt habe, keineswegs abgeschlossen und ich betrachte daher die folgenden Mittheilungen nicht als definitive. Immerhin hoffe ich, dass das Thatsächliche derselben keine sehr erhebliche Correctur wird erleiden müssen.

Als hämolytisches Serum diente mir in der Mehrzahl meiner bisherigen Untersuchungen frischgewonnenes Blutserum von Kaninchen, welches bekanntlich, wie schon Landois, Buchner, Ehrlich u. A. angegeben, auch ohne Vorbehandlung eine ziemlich kräftige hämolytische Wirkung auf Meerschweinchenblut ausübt. Die Untersuchungsobjecte bestanden theils in den nach Ehrlich's bekannten Vorschriften hergestellten Mischungen von 0,85 procentiger Kochsalzlösung mit defibrinirtem Meerschweinchenblut + Kaninchenserum, die sowohl sofort nach der Herstellung als auch in verschiedenen Zeiträumen nach der Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° mikroskopisch untersucht wurden (Anfertigung von Hängetropfen der Mischung), theils in direct hergestellten Hängetropfen, bestehend aus einer grösseren Oese Kaninchenserum, in welche kleinste makroskopisch nicht oder kaum sichtbare Mengen von frischem, defibrinirtem Meerschweinchenblut, oder auch etwas grössere, makroskopisch deutlich als centrale Blutpünktchen sichtbare Mengen desselben — theils ihrem natürlichen Menstruum, theils der Ehrlich'schen 5 Proc. Blut- 0,85 Proc. ClNa-Mischung entnommen — eingebracht waren. Diese directen Hängetropfen wurden ebenfalls sowohl sofort als auch fünfminuten- bis viertelstundenweise nach ihrer Aufbewahrung im Brutschrank, wobei man an den mit

[1]) Cf. die von René Ledoux-Lebard (Paris) redigirten Specialberichte über die Verhandlungen der pathologisch-anatomischen Section des Congresses (Ziegler's und v. Kahlden's Centralblatt für allgemeine Pathologie 1900, S. 630/631). In dem oben wörtlich citirten Referat muss es wohl statt „destillirtes Wasser" dünne Kochsalzlösung heissen, denn im destillirten Wasser lösen sich ja auch die Stromata vollständig auf. Ich habe auch in der Sitzung Bordet so verstanden, dass er sehr verdünnte Salzlösungen gemeint habe.

Digitized by Google

etwas grösseren Blutkörperchenmengen hergestellten Präparaten auch schon makroskopisch die Erscheinung der Hämoglobinolyse sehr deutlich verfolgen konnte, mikroskopisch untersucht.

Auf diese Weise beobachtete ich Folgendes:

Die in das hämolytische Serum verbrachten rothen Blutkörper erfahren darin — zwar nicht alle, aber doch die überwiegende Mehrzahl — um so mehr, je geringer die Einsaat — sofort oder in kürzester Frist höchst auffällige Formveränderungen. Sie werden stachlig oder zackig, schrumpfen zusammen, wobei ihr Colorit ein intensiveres wird. Manche der zackig gewordenen Körperchen krümmen sich wurstförmig, andere werden keulen- oder bisquitförmig. Alle diese Krüppelformen, namentlich die kleinen rundlichen Formen, führen ziemlich lebhafte Molecularbewegungen aus. Hand in Hand mit diesen Formveränderungen geht — auch in den Präparaten, welche mit in 0,85 procentiger Kochsalzlösung vertheilt gewesenen Blutkörperchen gemacht sind — eine ausgesprochene Agglutination der rothen Körperchen einher. Nach viertel- bis halbstündigem Verweilen im Wärmeschranke, wo die Erscheinung der Hämoglobinolyse bereits anfängt, sich makroskopisch deutlich zu offenbaren, sind die beschriebenen Veränderungen der rothen Blutkörperchen noch markirter, namentlich ist die Schrumpfung, die Verkleinerung der Formen noch weiter gediehen, so dass sehr viele der rothen Körperchen bis zur Hälfte oder ein Drittel des ursprünglichen Volumens herabgesunken sind. Hierzu kommt aber noch als neue Erscheinung, dass viele der geschrumpften Körperchen ihren Farbstoff ganz oder theilweise eingebüsst haben, indem sie statt des normalen gelblichen oder gelblich-grünen Colorits ein blassgelbliches oder farbloses Aussehen angenommen haben. Bemerkenswerth ist, dass durchaus nicht alle Körperchen in gleichem Maasse verändert sind, sondern dass neben wenig veränderten Exemplaren alle möglichen Uebergangsstufen des beschriebenen Schrumpfungs- und Entfärbungsvorganges sich wahrnehmen lassen. Ausserdem zieht aber jetzt noch eine anfangs nicht beobachtete Erscheinung die Aufmerksamkeit besonders auf sich: viele der Blutkörperchen sind jetzt nicht mehr zackig geschrumpft, sondern kugelig aufgebläht und an der Peripherie dieser Kugelformen treten kleinste gelbliche Spitzen oder gelb-

Digitized by Google

liche Kügelchen oder auch rüsselförmige Ausläufer hervor und bei länger fortgesetzter Beobachtung eines und desselben Körperchens kann man bemerken, dass sich von dem Rande her kleinste gelbliche Tröpfchen langsam ablösen und im Blutserum auflösen, ein Vorgang, der lebhaft an die von A. Fischer[1]) neuerdings an Bacterien beschriebene Erscheinung der „Plasmoptyse“ erinnert.

Nach weiterem viertel- bis halbstündigen Verweilen im Wärmeschranke ist der letzterwähnte Vorgang nur mehr ausnahmsweise zu beobachten; die überwiegende Mehrzahl der Körperchen ist jetzt entfärbt, der ausgetretene Blutfarbstoff im Plasma gelöst und die entfärbten Stromata stellen nur noch wie farblose zarte Ringe erscheinende schattenartige Reste dar, die sich durch ihre Kleinheit und häufig mehr gezackte als runde Gestalten von den Blutkörperchenschatten bei Hämolyse in stark verdünnten Kochsalzlösungen unterscheiden.

Die von mir soeben nach meinen eigenen Beobachtungen genauer beschriebenen mikroskopischen Erscheinungen der Hämolyse im heterogenen Serum sind, wie ich, nachdem meine Beobachtungen bereits gemacht waren, ersehen, grösstentheils bereits von Landois (l. c.) festgestellt worden. Ich begrüsse diese Uebereinstimmung und führe zum Belege derselben die wichtigsten Stellen aus der vor 26 Jahren erschienenen und, wie es scheint, in diesem wichtigen Theile fast in Vergessenheit gerathene Darstellung Landois' an:

„Nachdem die Blutkörperchen der fremden Thierspecies dem heterogenen Serum beigemischt sind, zeigen diejenigen mancher Arten zuerst eine Formveränderung, indem dieselben zu maulbeerförmigen Gestalten einschrumpfen und nicht selten dabei eine lebhafte Molecularbewegung zeigen.“ „Viele Blutarten zeigen jedoch dieses Zackigwerden nicht, sondern es giebt sich sofort eine andere Formveränderung zu erkennen, die sich auch dem Zackigwerden anzuschliessen pflegt: Die Zellen blähen sich auf, wobei dieselben meist feine Spitzen bekommen, so dass das Gebilde einem Morgenstern oder einem Stechapfel ähnlich

[1]) Alfred Fischer, Die Empfindlichkeit der Bacterienzelle und das bactericide Serum. (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, Bd. XXXV, 1900.)

Digitized by Google

sieht. Da sich hierbei die Substanz des vordem scheibenförmigen Körperchens auf die Kugelgestalt vertheilen muss, so erscheinen die Zellen alle scheinbar verkleinert."

„In dem Zustande dieser Formveränderung bekommen die Blutkörperchen vieler Arten die Eigenschaft, mit den benachbarten zu grösseren oder kleineren Haufen zu verkleben"..... „Die sich nun weiter zeigende Veränderung an den kugelig gewordenen Zellen ist die allmähliche Entfärbung, das Hämoglobin trennt sich von dem Stroma. Die Blutkörperchen werden von Zeit zu Zeit blasser und blasser, bis endlich das vollkommen entfärbte Stroma zurückgeblieben ist."

Das Novum meiner Beobachtungen gegenüber den grundlegenden älteren Beobachtungen von Landois scheint mir darin zu liegen, dass ich einen Austritt des Hämoglobins aus den Körperchen in Form von Kügelchen beobachtet habe und dass ich die der Hämolyse vorausgehenden Formveränderungen der rothen Blutkörper eine bestimmte und zwar physikalische Deutung gebe, indem ich sie als Plasmolyse (de Vries) und Plasmolyse (A. Fischer) auffasse.

Landois hat, wie schon gesagt, eine bestimmte allgemeine Deutung des hämolytischen Vorganges im heterogenen Serum nicht gegeben, obwohl ihm die physikalische Erklärung offenbar vorgeschwebt hat. So sagt er (S. 159), als er die Einschrumpfung der rothen Körperchen zu „maulbeerförmigen" Gestalten geschildert: „Offenbar handelt es sich hier um eine Einschrumpfung in Folge von Wasserentziehung; die aus den Zellkörpern ausfliessenden Flüssigkeitsströmchen wirken rückstossend auf die Blutkörperchen, die in Folge hiervon die moleculare Bewegung zeigen. Es setzt diese Erscheinung also einen grösseren Wassergehalt des Blutkörperchens voraus, und einen geringeren Gehalt löslicher Verbindungen. Ich bin auch durchaus nicht der Ansicht anderer Autoren, die die Auflösung der rothen Blutkörperchen von einem grösseren Wassergehalt des Serums hergeleitet haben, wie Fiedler und Birch-Hirschfeld es wollen, vielmehr glaube ich, dass die Lösungskraft des Serums beruht in eigenthümlichen, uns noch unbekannten Mischungsverhältnissen seiner Bestandtheile." Und ferner (S. 159): „Jedes Serum ist nur befähigt, eine gewisse Menge Blutkörper zu lösen. Je mehr darin

Digitized by Google

bereits gelöst sind, um so mehr wird das Fluidum der chemischen Zusammensetzung der Blutkörperchen ähnlich und muss daher mehr conservirend wirken. Diese Eigenschaft hat übrigens naturgemäss das Serum mit allen anderen Lösungsmitteln gemein. Man nehme z. B. Wasser: geringe Mengen Blutzellen aller Thiere lösen sich zuerst schnell darin auf, weiterer Zusatz löst sich schon langsamer und man kann bald eine Grenze erreichen, wo neue Blutmassen, die man hinzusetzt, nicht mehr gelöst werden."

Die Lehre vom „osmotischen Druck" war zur Zeit, als Landois seine Arbeit vollendete (1875), noch nicht ausgebildet. Aber auch in der neuesten Auflage seines bekannten Lehrbuches der Physiologie (1898), in welcher er die „Auflösung" der rothen Blutkörperchen in Folge osmotischer Druckdifferenzen (z. B. in Wasser, nichtisotonischen Salzlösungen) nach den neuesten Forschungen eingehend bespricht, führt er bei Aufzählung der Agentien, welche Trennung von Stroma und Hämoglobin bewirken, das „Serum anderer Thierarten" nicht unter den „physikalischen Agentien", sondern unter den „chemisch wirksamen Stoffen" an. Allerdings rubricirt er auch das Wasser und die Salzlösungen unter die jene Trennung bewirkenden „Chemikalien".

Die Grenze von physikalischer und chemischer Wirkung ist ja nicht scharf zu ziehen. Salze sind chemische Körper und ihre Wirkung gewiss in vielen Fällen eine rein chemische. Aber die Hämolyse in Wasser und in nichtisotonischen Salzlösungen, speciell Kochsalzlösungen, ist doch wohl zweifellos in der Hauptsache als ein physikalischer Process zu betrachten, bedingt durch die Differenzen des osmotischen Druckes in der Flüssigkeit einerseits, den eingebrachten rothen Blutkörperchen andererseits. Bei Einführung der letzteren in Wasser wird dem Innendruck in den rothen Körperchen seitens der umgebenden Flüssigkeit kein Gegengewicht geleistet und der intracelluläre Druck wird mithin so stark, dass er das Hämoglobin aus der membranlosen Zelle schnell in die umgebende Flüssigkeit hinaustreibt, in welcher es sich löst; ganz analog verhält es sich in hypoisotonischen Kochsalzlösungen. Dass aber auch in hyperisotonischen Kochsalzlösungen eine Auflösung des Hämoglobins der rothen Blutkörperchen stattfinden kann, haben bereits Landois und Brand (1883) festgestellt und ich bin in der Lage,

Digitized by Google

dies durchaus zu bestätigen. Bringt man z. B. rothe Blutkörperchen in bestimmten Proportionen in 2 proc. ClNa-Lösung hinein, so erfolgt Hämoglobinolyse. Unter dem Mikroskop beobachtet, stellt sich der Vorgang hierbei so dar, dass anfangs Schrumpfung (Contraction, Plasmolyse) der rothen Körperchen eintritt, später aber Aufblähung derselben mit Austritt des gefärbten Zellplasmas (Plasmoptyse) sich ereignet. Wir dürfen uns diesen Vorgang, der sein Analogon in den von A. Fischer an Bacterien beim Uebergang derselben in höhere Salzconcentration beobachteten Erscheinungen findet, mit dem genannten Forscher so vorstellen, dass durch den höheren osmotischen Aussendruck die Zelle zunächst comprimirt und, indem gleichzeitig Wasser aus ihr austritt, das Zellplasma contrahirt wird; allmählich aber dringt mehr und mehr Salz in die Zelle ein, der Innendruck steigt wieder und kann, indem die Flüssigkeit allmählich salzärmer wird, den Aussendruck übersteigen, so dass Austritt des Zellplasmas (Plasmoptyse) die Folge ist. Fast unter dem gleichen mikroskopischen Bilde, wie in 2 proc. Kochsalzlösung, verläuft, wie wir oben gesehen, der Vorgang der Hämolyse im heterogenen Serum. Wir dürfen daraus wohl mit Bestimmtheit schliessen, dass das heterogene Serum für die betreffenden rothen Blutkörperchen, welche es auflöst, hyperisotonisch ist.

Indessen möchte ich doch nicht die volle Identität der beiden Vorgänge, der Hämolyse in hyperisotonischer (2 proc.) Kochsalzlösung und derjenigen im heterogenen Serum, behaupten und die letztere einfach als die Wirkung einer gewissen Hyperisotonie des heterogenen Serums auffassen. Es steht dem entgegen die doch sehr erhebliche Differenz in der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Auflösung der rothen Körperchen in beiden Fällen: die Hämolyse im heterogenen Serum erfolgt sehr viel rascher und durchgreifender als die Hämolyse in der 2 proc. Kochsalzlösung. Es muss also bei ersterer noch ein anderes Moment mitspielen als die blosse Hyperisotonie des Serums.

Dass im hämolytischen Serum auch noch andere als bloss osmotische Kräfte wirksam sind, darauf weist ja schon die Agglutination der rothen Körperchen hin, die, wenn sie auch, wie die Versuche Ehrlich's mit Ziegenserum und Hammelblut-

Digitized by Google

körperchen beweisen, keine absolut nothwendige Vorbedingung für die Hämolyse im heterogenen Serum ist, doch dieselbe fast regelmässig begleitet. Wenn in vereinzelten Fällen, wie in den erwähnten Versuchen Ehrlich's, im stark (mit Kochsalz) verdünnten Blute die Agglutination nach Einwirkung des hämolytischen Serums ausbleibt, während sie in anderen Fällen, wie z. B. in meinen Versuchen, trotz der gleichen Verdünnung prompt und ausgesprochen sich vollzieht, so kann dies daran liegen, dass in ersteren Fällen der die Verklebung bewirkende Stoff in geringerer Concentration im Serum vorhanden ist, ohne dass er deshalb jede Wirkung auf die heterogenen rothen Körperchen einzubüssen brauchte. Ich möchte nun aber keineswegs ohne Weiteres die als „Agglutinine" bezeichneten chemischen Stoffe als diejenigen hinstellen, welche zur Hämolyse im heterogenen Serum in Beziehung stehen. Für höchstwahrscheinlich gilt mir nur, dass in dem hämolytischen Serum ausser den osmotischen Wirkungen auch noch gewisse chemische Wirkungen auf die rothen Blutkörperchen stattfinden müssen, welche jene in der Trennung des Hämoglobins vom Stroma unterstützen. In dieser Annahme liegt, meines Erachtens, nichts Gezwungenes und nichts, was die physikalische Theorie in ihrer Bedeutung abschwächen könnte. Hamburger hat in seinen oben schon erwähnten exacten Untersuchungen gezeigt, dass gewisse chemische Stoffe, z. B. Spuren von Säuren, die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen osmotische Störungen und den dadurch bedingten Hämoglobinverlust herabsetzen, während andere Stoffe, z. B. Alkalien, diese Resistenz erhöhen.

Auf Grund der mitgetheilten mikroskopischen Beobachtungsresultate und in Berücksichtigung aller sonstigen einschlägigen Beobachtungsthatsachen gelange ich demnach zu folgender vorläufiger Auffassung des hämolytischen Vorganges im heterogenen Serum:

Die in das hyperisotonische Serum verbrachten rothen Blutkörperchen erleiden darin in Folge der plötzlichen Aufhebung des osmotischen Gleichgewichtes schwere osmotische Störungen — anfangs Plasmolyse, später wegen allmählichen Eindringens der Salze in die rothen Körperchen und dadurch herbeigeführten osmotischen Ueberdruckes in diesen: Plasmoptyse. Zugleich mit

Digitized by Google

den relativ zu reichlichen Salzen ist aber in dem Serum ein hypothetischer Stoff vorhanden, welcher die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen osmotische Störungen herabsetzt (Ehrlich's Immunkörper).

Ob bei dem Ehrlich'schen Bindungsversuche dieser letztgenannte Stoff oder aber die überschüssigen Salze aus der Flüssigkeit des Serum-Blutgemisches entfernt werden, müsste noch durch weitere Untersuchungen (Prüfung des osmotischen Druckes der Flüssigkeit vor und nach der Centrifugirung) festgestellt werden. Die bisher vorliegenden Thatsachen lassen sich, glaube ich, sowohl in dem einen wie in dem anderen Sinne deuten.

Ein Zusammenwirken zweier besonderer chemischer Stoffe erscheint mir dagegen zum Verständniss der hämolytischen Erscheinungen im heterogenen Serum nicht nothwendig. Aus der Thatsache, dass durch Erhitzung auf 55° seiner hämolytischen Kraft beraubtes Serum diese Kraft wiedergewinnt, wenn man ihm gewisse Mengen neutralen (d. h. an sich auf die betreffenden Blutkörperchen nicht lösend wirkenden) Serums hinzufügt, muss nicht gefolgert werden, dass ein hitzebeständiger und ein durch Hitze zerstörbarer Stoff zusammenwirkend die Hämolyse verursachen; der Verlust der hämolytischen Kraft durch Erhitzung lässt sich, wie ich schon oben erwähnt, durch geringe Veränderungen des osmotischen Druckes, welche in dem Serum durch die $^1/_2$ stündige Erwärmung desselben auf 55° herbeigeführt sein könnten, erklären; wer sich durch eigene Untersuchungen von der ausserordentlichen Empfindlichkeit der rothen Blutzellen gegen die allergeringsten Veränderungen des osmotischen Druckes überzeugt hat, wird diese Erklärung nicht gezwungen finden. Das vordem hyperisotonische Serum wird, so dürfen wir annehmen, durch die $^1/_2$ stündige Erhitzung isotonisch; durch Zusatz neuen, wenn auch neutralen, so doch stets relativ salzreichen Serums wird die Isotonie wieder gestört, die frühere Hyperisotonie wieder hergestellt und damit die eigentliche hämolytische „Kraft" retablirt.

Noch sind wir nicht so weit, das Wesen des hämolytischen Vorganges im heterogenen Serum vollkommen klar übersehen zu können. Wenn es mir aber gelungen sein sollte, durch obige Zeilen

Digitized by Google

die Aufmerksamkeit der Forschung wieder mehr auf die physikalische Seite des Vorganges hinzulenken, so würde mich das mit Befriedigung erfüllen.

Ich selbst bin mit weiteren Untersuchungen über den Gegenstand beschäftigt und hoffe, bald vollständigere Mittheilungen machen zu können.

Tübingen, den 30. März 1901.

Digitized by Google

TETANUSSTUDIEN.

NACH GEMEINSCHAFTLICH MIT DEN HERREN

Dr. J. T. HALSEY UND Dr. FR. RANSOM

AUSGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN.

Von

Prof. HANS MEYER

IN MARBURG.

Digitized by Google

Digitized by Google

1. Zur Theorie des Tetanus.

Ehrlich[1]) hat bekanntlich die bedeutungsvolle Hypothese aufgestellt, dass das Tetanustoxin eine feste Verbindung eingehe mit einem ihm adäquaten Bestandtheile einer „Seitenkette" der giftempfindlichen Zelle und, nun so fixirt, mit seiner „toxophoren" Gruppe das Leistungscentrum der Zelle giftig beeinflusse, d. h. den Tetanus hervorrufe. Und zwar soll der das Toxin fixirende Zellbestandtheil, „Receptor", identisch sein mit dem unter Umständen durch reactive Regeneration überschüssig producirten, dann in das Blut übergehenden und daraus darstellbaren Antitoxin.

Damit würde sich nicht nur die Bildung des Antitoxins überhaupt begreifen lassen, sondern im Besonderen auch, warum, soweit bekannt, nur tetanusempfindliche Thiere Antitoxin liefern. Auch das merkwürdige Factum der Incubation, die bei jeder Art der Application des todten Giftes und wenig beeinflusst von der Gabengrösse dem Ausbruch des Rückenmarkstetanus vorangeht, würde sich allenfalls erklären. Knorr[2]) fand, dass auch in vitro die Vereinigung von Toxin und Antitoxin namentlich in verdünnten Lösungen sich nur langsam, nach Stunden und Tagen vollzieht und übrigens von der chemischen Beschaffenheit[3]) des gemeinsamen Lösungsmittels abhängig ist: so wird man annehmen dürfen, dass die Verbindung von Toxin und Zellantitoxin im Zellprotoplasma noch wesentlich langsamer verlaufen mag als etwa in wässeriger Lösung.

Abgesehen von den durch Knorr gegen Ehrlich's Theorie erhobenen, anscheinend nicht unbegründeten Bedenken und

---

[1]) Eine zusammenfassende Darstellung seiner Theorie s. in Proc. of the R. Soc., März 1900. — [2]) Fortschr. d. Medicin 1897, S. 666. — [3]) Idem, Münchener med. Wochenschr. 1898; cf. auch Ransom, Deutsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 19.

Digitized by Google

ferner dem mit ihr vorläufig nicht vereinbaren, durch Courmont und Doyon[1]) festgestellten Fehlen von giftbindender Substanz (Receptor) im Centralnervensystem der sehr tetanusempfindlichen Warmfrösche, scheint es mir, dass mit jener Theorie auch nicht ohne Weiteres der Einfluss der Eigenwärme des Organismus auf seine Tetanusempfindlichkeit in Einklang zu bringen ist.

v. Behring und Ransom[2]) fanden, dass bei genügend langer Einwirkung sich Antitoxin und Toxin in vitro ganz unabhängig von der Temperatur ebenso bei 0° wie bei 37° C. verbinden: im thierischen Organismus, wenigstens in dem des Frosches, hängt aber, wie Courmont und Doyon[3]) zuerst gezeigt haben, der Angriff des Tetanustoxins ab von einer Mindesttemperatur von ca. 20° C. des umgebenden Mediums; unterhalb dieser bleiben tetanusvergiftete Frösche wochen- und monatelang gesund; werden sie dann erwärmt, so bricht nach einer nun erst einsetzenden Incubation von 5 bis 15 Tagen Tetanus aus.

Nun hat zwar Morgenroth[4]) (in Ehrlich's Laboratorium) dafür neuerdings eine Erklärung zu geben versucht: Er fand, dass das den Kaltfröschen eingespritzte Tetanustoxin bereits nach wenig Tagen — obschon es wochen- und monatelang keinen Tetanus verursacht — doch nicht oder kaum mehr von nachgesandtem Antitoxin erreicht und neutralisirt werden kann, sondern nach erfolgter Erwärmung des Thieres seine volle Giftwirkung entfaltet. Morgenroth schliesst nun mit Ehrlich, dass das Gift bereits nach kurzer Zeit (etwa 5 Tagen) im Centralnervensystem durch dessen Receptoren gebunden sei, dass diese Bindung bei niedriger Temperatur erfolge, während die vielleicht fermentartige Giftwirkung der „toxophoren" Gruppe sich erst bei höherer Temperatur und langsam vollziehe.

Dass das Gift aber von den giftempfindlichen Gruppen, den mit dem Antitoxin identischen Receptoren, des Centralnervensystems fixirt sei, ist durch diese Versuche keineswegs bewiesen, sondern nur, dass es im Froschkörper irgend wo oder wie sich versteckt, so dass es von dem nachgespritzten Antitoxin nur schwer oder gar nicht mehr erreicht wird.

---

[1]) Journ. de physiol., janv. 1899. — [2]) Allgem. Ther. d. Infect-Kr., S. 1032, 1900. — [3]) C. r. Soc. biol. 1893. — [4]) Arch. internat. de Pharmakodyn. VII, 1900, p. 265.

Digitized by Google

Morgenroth's Erklärung steht, wie die ganze Ehrlich'sche Theorie, in ungelöstem Widerspruche zu der vorhin erwähnten Thatsache, dass in dem Centralnervensystem des Frosches Gift neutralisirende Stoffe sich überhaupt nicht haben finden lassen. Es ist ferner auch nicht glaublich, dass der durch solche Giftfixation bedingte wochen- und monatelange Defect an Zellmaterial des Centralnervensystems gar keine merklichen Störungen verursachen sollte. Und chemisch unverständlich bliebe auch, wie das an die Zellen gebundene Gift ihren Receptoren durch „sehr grosse Mengen" des mit letzterem doch identischen Antitoxins wieder entrissen werden könne.

Vielleicht gestatten unsere später zu erwähnenden Beobachtungen an Warmblütern auch einen Schluss auf den Verbleib des für das Antitoxin schwer erreichbaren Giftes im Kaltblüter.

Die merkwürdige und bisher ohne Analogie dastehende Bedeutung der Eigenwärme bei der Tetanusvergiftung hat ihre Entdecker, Courmont und Doyon, zu einer eigenen Theorie des Tetanus geführt: Die Bedingung eines Temperaturoptimums, die langsame Wirkung, schliesslich auch die Zerstörbarkeit des Giftes durch Erhitzen auf ca. 60° C. deutete ihnen auf die analogen Eigenschaften der sogenannten Fermente, und sie sprachen die Vermuthung aus, das von den Tetanusbacillen producirte, durch Antitoxin neutralisirbare Gift sei nicht selbst unmittelbar tetanisirend, sondern erzeuge wie ein Ferment aus Substraten des thierischen Körpers eine neue, auf Antitoxin nicht reagirende und durch Siedhitze nicht zerstörbare Substanz, die nun die Rückenmarksganglien nach Art des Strychnins errege. Mit dieser Auffassung würden sich in ungezwungener Weise erklären die Incubation, die nur präventive Wirkung des Antitoxins, der Einfluss der Eigenwärme auf das Entstehen der Vergiftung; während das interessanteste und wichtigste Phänomen, die Bildung des Antitoxins und seine Herkunft, allerdings ganz unverstanden bliebe.

Zunächst hat sich nun eine strenge Analogie des Tetanusgiftes mit Fermenten, die, ohne selbst zerstört oder gebunden zu werden, Spaltungen oder Synthesen an anderem Substrat hervorrufen oder beschleunigen, nicht halten lassen und ist auch von Courmont und Doyon aufgegeben worden. Doch konnte die Auffassung bestehen und von Courmont und Doyon aufrecht-

Digitized by Google

erhalten werden, dass das an sich nicht krampferregende Bacteriengift durch langsam verlaufende und von einem Temperaturoptimum abhängige Wechselwirkung mit dem thierischen Körper zur Bildung eines direct tetanisirenden Giftes führe oder dazu selbst umgewandelt werde. Ein charakteristisches Beispiel eines solchen Verhaltens bietet unter den sonst bekannten Giften das Colchicin. Nach Jacobj's Untersuchungen[1]) ist es für Frösche nahezu ungiftig, an Warmblütern ruft es heftige Vergiftungserscheinungen hervor, die indes, unabhängig von der Art der Application oder der Gabengrösse, nie ohne eine Incubationszeit von meist 2 bis 3 Stunden auftreten. Jacobj hat es wahrscheinlich gemacht, dass das Colchicin, an sich ungiftig, im Warmblüterorganismus in ein Oxydationsproduct — Oxydicolchicin — umgewandelt werde, welches dann die Vergiftungserscheinungen — und zwar auch am Kaltblüter — hervorzurufen im Stande sei.

Ausser auf diesen letzteren Punkt haben Courmont und Doyon ihre Anschauungsweise von dem Wesen der Tetanusvergiftung noch auf eine ganz andere Reihe von Versuchen zu stützen gesucht. Sie fanden in einer Zahl von Fällen, dass das Blut tetanisch gewordener Thiere und ebenso ein durch Auskochen ihrer tetanischen Muskeln gewonnenes Extract an gesunden Thieren alsbald nach der Injection in die Blutbahn bezw. in das Unterhautzellgewebe eine Steigerung der Reflexerregbarkeit oder Krämpfe, ganz ähnlich wie das Strychnin hervorrief. Sie schlossen daraus, dass bei den tetanischen Thieren nicht nur fixirt im Centralnervensystem, sondern unter Umständen circulirend im Blute und insbesondere angesammelt im Muskelsaft sich ein directe Krämpfe erzeugendes Gift finde, das sie als ein secundäres Product des Tetanustoxins, während der Incubationszeit entstanden, ansprechen.

Ich habe nun mit Herrn Dr. John Taylor Halsey im Winter 1898/99 eine Reihe von Versuchen zu dem Zweck angestellt, die Unterlagen der Theorie von Courmont und Doyon von Neuem zu prüfen.

Das erste Argument von Courmont und Doyon, der ent-

[1]) Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., Bd. 27, S. 119, 1890.

Digitized by Google

scheidende Temperatureinfluss, ist durch Marie[1]) in Zweifel gezogen worden, der angiebt, auch bei gewöhnlichen Zimmertemperaturen von 15 bis 18° C. an Fröschen, namentlich Rana temporaria, Tetanus erzielt zu haben. Wir konnten das nie beobachten, haben aber feststellen können, dass auch am Warmblüter der Einfluss der Eigenwärme auf den Ausbruch des Tetanus sich ebenso geltend macht[2]). Zu dem Zweck untersuchten wir das Verhalten wacher und winterschlafender Fledermäuse. Wir benutzten zu unseren Versuchen Nannugo pipistrellus, eine der kleinsten Fledermausarten, im Gewicht von 4 bis 5 g. Das trockene und auf seine Wirksamkeit geprüfte Tetanustoxin war uns von Herrn v. Behring freundlichst zur Verfügung gestellt worden.

Von den am Beginne des Winters im Schlaf gefangenen Fledermäusen wurde eine Reihe — jedes Thier in einem besonderen Glasbehälter — im hellen Zimmer bei 20 bis 25° C. gehalten: sie blieben dann warm, wenn auch sehr träge und wenig zu Bewegungen geneigt. Eine zweite Reihe blieb dauernd in einem dunklen Kellerraum, in dem die Temperatur zwischen ∓ 0° + 3° C. schwankte; die Thiere schliefen hier fest, ihre Eigenwärme sank beträchtlich und zwar auf ca. 8° C.

Um dies festzustellen, wurden 10 unvergiftete winterschlafende Fledermäuse zusammen in einen kleinen Thermostaten gebracht, der in demselben Kellerraum aufgestellt wurde. Nach einigen Tagen erreichte die Temperatur in dem Thermostat ca. 8° C. und blieb so wochenlang constant.

Das Bild des Tetanus ist bei diesen Thieren deutlich und charakteristisch. Beinahe regelmässig zeigt sich zuerst ein localer Tetanus im injicirten Gliede. Später kommt dazu allgemeine Steifheit und hohe Reflexerregbarkeit mit dauernden krampfhaften Zuckungen. Besonders deutlich war der locale Tetanus nach Impfung in die Muskeln eines Flügelarmes: wenn das erkrankte Thier geweckt wurde und zu fliegen versuchte, wurde der gesunde Flügel normal ausgebreitet, der kranke blieb krampfhaft contrahirt.

Die folgenden Tabellen enthalten die Resultate der beiden Versuchsreihen.

[1]) Ann. de l'Inst. Pasteur 1897, I, 597. — [2]) Auf die gleichen, schon 1896 gewonnenen Resultate von Billinger sind wir erst durch die Publication von Morgenroth nachträglich aufmerksam geworden.

Digitized by Google

I. Reihe. Temperatur 20 bis 25° C.

Nr.	Giftdosis in + Ms	Stelle der Injection	Tag der ersten Erscheinung	Ort der ersten Erscheinung	Tag des Todes
1	30	rechter Flügel	7	rechter Flügel	13.
2	60	do.	9	do.	11.
3	150	rechtes Hinterbein	5	rechtes Hinterbein	11.
4	200	do.	5	do.	13.
5	300	linker Flügel	5	linker Flügel	7.
6	300	do.	3	do.	10.
7	800	do.	3	allgemeiner Tetanus	3.

II. Reihe. Temperatur 0 bis 3° C.

Nr.	Giftdosis in + Ms	Stelle der Injection	Tag und Ort der ersten Erscheinung	Tag des Todes
1	400	linker Flügel	Keine Symptome	23., ohne Tetanus
2	2000	do.	bis zum 38. Tage gesund; nicht weiter beobachtet	81., unter Tetanus
3	4000	rechtes Hinterbein	gesund bis zum 25. Tage; nicht länger beobachtet	zwischen 25. und 26. Tag
4	6000	rechter Flügel	15., rechter Flügel	nach dem 38. Tage
5	8000	rechtes Hinterbein	gesund bis zum 25. Tage; nicht länger beobachtet	zwischen 25. und 65. Tag
6	10 000	linker Flügel	gesund bis zum 38. Tage; nicht weiter beobachtet	zwischen 38. und 78. Tag

Die kalt gehaltenen Thiere wurden alle 3 bis 4 Tage geweckt behufs Feststellung etwa eingetretener tetanischer Symptome; diese Beobachtung ward dann aus äusseren Gründen unterbrochen, die Thiere sich selbst überlassen und erst 40 Tage später wieder hervorgeholt; bis auf Nr. 2 waren alle gestorben,

Digitized by Google

dieses eine aber lebte noch, zeigte erwacht allgemeinen Tetanus und starb 3 Tage später.

Durch das wiederholte Wecken der Thiere wird auch ihre Eigenwärme natürlich jedesmal, wenn auch vielleicht nur für kurze Zeit, gesteigert, woraus sich wohl das verhältnissmässig frühe Auftreten des Tetanus bei Nr. 4 und vielleicht die Entstehung des Tetanus überhaupt bei den übrigen Thieren, soweit er beobachtet worden, erklärt.

Die Versuche genügen, den ganz entscheidenden Einfluss der Eigenwärme auf die Entstehung der tetanischen Vergiftung zu beweisen: die kühlen Thiere vertrugen die 70 fache und mehr als 300 fache tödtliche Dosis, ohne bis zum 38. Tage — vielleicht noch viel länger — irgend welche Vergiftungssymptome zu zeigen. Auch lässt sich nicht einwenden, dass bei den winterschlafenden Fledermäusen nur die Resorption des Giftes wegen der sehr geschwächten und verlangsamten Circulation behindert sei, und deshalb die Vergiftung nicht zu Stande komme; denn wenn es schon wenig wahrscheinlich ist, dass eine auch schwache Circulation nicht genügen sollte, um im Laufe von mehreren Wochen das geimpfte Gift zu befördern, so haben Versuche, die Herr Koeninck[1]) angestellt hat, gezeigt, dass die entsprechende Vergiftung mit Strychnin nicht wesentlich später als sonst bei normalen Thieren eintritt. Bei Fröschen, die bei einer Zimmertemperatur von 10 bis 15° gehalten werden, kommt dieser Einwand ohnehin nicht in Betracht.

Es schien uns nicht ohne Interesse, den Einfluss der Temperatur noch auf eine andere, mit langer Incubationszeit verlaufende Vergiftung zu untersuchen. Wir wählten dazu die durch Botulin, das von dem Bacillus botulinus producirte Toxin, hervorgerufene, vor Kurzem von E. van Ermengem[2]) genau studirte Vergiftung. Herr van Ermengem hatte die Güte, uns ein kleines Quantum von seinem Botulin zu senden. Das Präparat war trotz seines Alters noch äusserst wirksam: $^1/_{20}$ mg der Originalflüssigkeit tödtete ein Meerschweinchen von 267 g in 11 Stunden; an Katzen rief es die charakteristischen, von seinem Entdecker beschriebenen Symptome hervor. Die folgenden Versuchsreihen wurden ebenso

[1]) Arch. f. Anat. u. Phys. 1899. — [2]) Archives de Pharmacodynamie III, 1897.

Digitized by Google

wie die mit dem Tetanustoxin ausgeführt. Die Symptome des Botulismus entwickeln sich bei den Fledermäusen nach unseren Beobachtungen folgendermaassen: Zuerst werden die Thiere nach abgelaufener Incubation unruhig, bewegen sich viel, zwitschern dauernd und scheinen von Unbehagen, vielleicht Schmerzen gequält zu werden; später werden sie matt, athmen sehr schnell und sterben unter allgemeinen Lähmungserscheinungen.

Reihe I, bei 20 bis 25° C. gehalten.

Nr.	Giftdosis mg	Tag der ersten Symptome	Tag des Todes
1	0,005	?	9.
2	0,01	?	9.
3	0,02	3	7.
4	0,05	2	4.
5	0,1	2	3.
6	0,5	2	3.
7	0,5	2	4.
8	1,0	2	3.
9	4,0	2	2.
10	4,0	2	2.

Reihe II, bei 0 bis 3° C. gehalten.

Nr.	Giftdosis mg	Tag der ersten Symptome	Tag des Todes
1	1,0	5	zwischen 16. und 23.
2	2,0	4	6.
3	3,0	bis zum 16. Tage normal	zwischen 16. und 23.
4	4,0	8	zwischen 8. und 15.
5	4,0	8	zwischen 8. und 15.
6	6,0	4	6.
7	8,0	8	zwischen 8. und 15.
8	10,0	8	zwischen 8. und 15.
9	12,0	8	zwischen 8. und 15.
10	16,0	4	6.
11	16,0	4	6.
12	16,0	8	zwischen 8. und 15.

Digitized by Google

Wie aus den vorstehenden Protokollen ersichtlich, bewirkt auch bei der Botulinvergiftung die niedrige Eigenwärme der Versuchsthiere eine sehr bedeutende Verlängerung der Incubationszeit und Abschwächung der Giftwirkung, jedoch nicht in dem Grade, als es bei der Tetanusvergiftung der Fall ist. Der geringe Vorrath an Botulingift und andererseits die beschränkte Zahl unserer Versuchsthiere verbot die sonst erwünschte Fortsetzung und Erweiterung der Versuche über den Einfluss der Temperatur auf die mit Incubation verlaufenden Vergiftungen.

Die vorerwähnten Versuche von Courmont und Doyon über die Bildung eines unmittelbar tetanisirenden Giftes war von einigen Seiten, zum Theil freilich in sehr anfechtbarer Weise, bestätigt worden, von mehreren anderen dagegen konnten sie es nicht. Ihnen selbst ist es auch nur in einer beschränkten Zahl von Fällen und unter nicht näher angebbaren Bedingungen gelungen, das erwähnte Resultat zu erzielen, so dass sie deshalb in einer ihrer letzten Publicationen[1]) die Beweiskraft auch ihrer positiv ausgefallenen Experimente selber in Zweifel ziehen. Unseres Erachtens kommt es indess bei den hier mitbestimmenden mannigfachen Umständen, wie z. B. Zeitpunkt und Intensität der Vergiftung, nicht so sehr auf die Sicherheit und Regelmässigkeit des Gelingens an als auf die möglichst zuverlässige Ausschliessung täuschender Zufälligkeiten und irrthümlicher Deutung der gesehenen Erscheinungen.

Das zu beurtheilen ist aber für Andere als die Beobachter selbst oft unmöglich.

Bei der principiellen Bedeutung der Frage haben wir es nicht für überflüssig gehalten, die Versuche von Courmont und Doyon unter Berücksichtigung ihrer besonderen Angaben zu wiederholen. Diese Versuche haben, wie wir gleich vorausschicken wollen, zu keinem positiven Ergebniss in der Sache geführt. Beiläufig dienten sie uns dazu, bei tetanischen Thieren den Blutdruck zu messen, was bisher noch nicht geschehen zu sein scheint: Der Blutdruck bleibt auch auf der Höhe der Krämpfe im Wesentlichen unverändert, ganz im Gegensatz zur Strychninvergiftung; ein Umstand, der für die Differential-

[1]) Le Tétanos. Paris 1899.

Digitized by Google

diagnose beim Menschen vielleicht gelegentlich von Werth sein könnte.

Versuch I.

26. Februar 1899, 4 Uhr Nachm. Einem Hund von 6½ kg wird Tetanustoxin, 1 Million + Ms, in die rechte Vena femoralis injicirt.

27. und 28. Februar 1899. Befinden normal.

1. März, 10 Uhr Vorm. Steifheit des Nackens und Rückens; die Hinterbeine, besonders das rechte, steif. Reflexe nicht ersichtlich gesteigert

4 Uhr Nachm. Steigerung der allgemeinen Reflexerregbarkeit. Temperatur im Rectum 38,3°.

2. März. Allgemein ausgesprochener Tetanus schwersten Grades. Temperatur im Rectum 38,1°.

10 Uhr 55 Minuten Vorm. In leichter Aethernarcose Carotis d. freigelegt und der Blutdruck gemessen: 130 bis 140 mm Hg. Kleine, sehr frequente Pulse, dann und wann grosse „Vaguspulse". Während der Krämpfe steigt der Druck bis auf etwas über 140 mm, sinkt nachher für kurze Zeit auf ca. 120 mm herunter, um dann wieder die ursprüngliche Höhe (130 bis 140 mm) zu erreichen.

11 Uhr 55 Minuten. Es werden aus der A. Carotis 210 ccm Blut entnommen und defibrinirt.

12 Uhr 10 Minuten. 200 ccm davon einem zweiten, gleich grossen Hund, vom gleichen Wurf in die Vena jugularis im Laufe von 10 Min. injicirt, nachdem vorher dem Thiere 200 ccm seines Blutes waren entnommen worden. Dieser Hund bleibt völlig normal.

12 Uhr 20 Minuten. Tetanischer Hund verblutet. Aus den Muskeln wurde durch Auskochen mit Wasser und Auspressen ein Extract gewonnen, von dem 1 ccm der Menge von 4 g feuchten Muskels entsprach. Mit diesem Extract wurden die folgenden Versuche an Fröschen (Rana temporaria) gemacht: sämmtliche erhielten das Extract in die Bauchlymphsäcke eingespritzt.

1. ¼ ccm Extract: Blieb normal.

2. ½ ccm Extract: Blieb normal.

3. 1 ccm Extract: Todt nach ¼ Stunde ohne irgend welche Krämpfe oder Reflexsteigerung.

4. 1¼ ccm Extract und 5. 1½ ccm Extract: Nach 10 Minuten traten krampfartige Bewegungen auf. Die Hinterbeine wurden gestreckt und blieben so eine kurze Zeit wie tetanisch, wurden dann wieder schlaff und langsam angezogen. Tactile Reize lösten diese krampfhaft erscheinenden Streckungen aus. Indess konnte dieselbe Erscheinung hervorgerufen werden, wenn nach der Durchschneidung des Plexus ischiadicus das peripherische Ende des Nerven elektrisch gereizt ward; und auch am völlig abgetrennten Beine bewirkte einmalige Reizung des Nerven dieselbe anhaltende Streckung mit nachfolgender langsamen Erschlaffung. — Es handelt sich hier also lediglich um eine peripher bedingte Aenderung des Erregungsablaufs in Nerv und Muskel, wie sie charakteristisch ist für die Veratrinvergiftung,

Digitized by Google

aber auch bei vielen anderen Vergiftungen, z. B. mit Salzen der Erdalkalien, beobachtet wird.

6. 1¾ ccm Extract: Tod unter Lähmungserscheinungen.

7. 2 ccm Extract: Tod unter Lähmungserscheinungen.

Versuch II.

13. März 1899, 10 Uhr Vorm. Einem Hunde von 18 kg: Tetanustoxin 30 Millionen + Ms in die rechte Vena temporalis injicirt.

14. März. Verhalten normal.

15. März, 9 Uhr Vorm. Nacken und Rücken sehr steif. Extremitäten und Kiefermuskeln frei. Schwere Dyspnöe.

4 Uhr Nachm. Tod ohne Krämpfe.

Aus den Muskeln von Rücken und Extremitäten wurde sofort wie in Versuch I ein Extract gewonnen und einer Reihe von Temporarien in Gaben, die 2 bis 9,0 g Muskel entsprachen, injicirt. Gaben entsprechend 2 bis 3 g Muskel blieben ohne Wirkung.

Injectionen entsprechend 4,5 oder 6 g bewirkten eine schwache veratrinartige Vergiftung (wie in Versuch I, Nr. 5). Nach Gaben entsprechend 7,8 oder 9 g erfolgte direct ausgesprochene Lähmung, Muskel und Nerven verloren ihre Erregbarkeit; das Herz schlug aber noch längere Zeit fort.

Versuch III.

13. December 1898, 11 Uhr Vorm. 7 kg schwerer Hund mit Tetanusgift 600 000 + Ms subcutan am rechten Hinterlauf geimpft.

14. December. Normal.

15. December, 10 Uhr Vorm. Rechtes Hinterbein steif.

11 Uhr 30 Minuten Abends. Ausgesprochener, allgemeiner Tetanus.

16. December. Tetanus schwersten Grades.

10 Uhr 36 Minuten Vorm. Unter Aethernarcose wurde die Carotis d. freigelegt und der Blutdruck nach Schwinden der Aethernarcose gemessen; er betrug zwischen den Krämpfen ca. 130 mm Hg, stieg während derselben ein wenig an, wie in Versuch I. Das Thier wurde verblutet und aus den Muskeln das Extract gewonnen. Bei Gaben, die weniger als 5 g Muskelsubstanz entsprachen, trat an den Fröschen nur vorübergehende Parese ohne Krämpfe etc. ein. Grössere Gaben bewirkten den Tod unter allgemeinen Lähmungserscheinungen.

Versuch IV.

Hund von 5,5 kg, intravenös mit 100 + Ms pro 1 g vergiftet. Nach ca. 100 Stunden allgemeiner Tetanus. Thier verblutet: 280 ccm Blut in kochendem Wasser unter Essigsäurezusatz coagulirt, das klare Filtrat auf 6 ccm eingeengt, davon ½ ccm einem Frosch subcutan injicirt: Keine tetanische Wirkung. Ebenso war ein aus der zerriebenen Leber des Thieres hergestelltes Decoct ohne jede tetanisirende Wirkung.

Digitized by Google

2. Der locale Tetanus.

Die merkwürdige Erscheinung, dass bei den meisten Thieren der Tetanus entweder zuerst oder überhaupt nur allein die Muskelgruppen ergreift, in deren nächster Nähe das Gift injicirt worden ist, hat bisher keine experimentell begründete Erklärung gefunden. Dass der Angriffspunkt des Giftes im Rückenmark sitzt, ist festgestellt und unbestritten; unerklärt aber, wie und warum der den geimpften Bezirken entsprechende Theil des Reflexbogens allein oder vorwiegend betroffen wird.

Da die Uebertragung des Giftes durch die allgemeine Circulation hierfür nicht herangezogen werden kann, so bleibt dazu nur die directe Verbindung der vergifteten Stelle mit dem entsprechenden Rückenmarkscentrum durch die zugehörigen Nerven übrig. In der That haben zuerst Courmont und Doyon die Möglichkeit gestreift, dass das Gift die Nerven geradezu als Verbreitungswege benutzen könne. Derselbe Gedanke ist später von anderen Autoren, namentlich von Gumprecht[1]) und von Marie[2]), aufgenommen und von ersterem auch mit Wahrscheinlichkeitsgründen gestützt worden. Ein Beweis aber hat von keiner Seite geliefert werden können. Ja, das von vornherein Unwahrscheinliche und Ungewöhnliche eines solchen specifisch in den Nerven verlaufenden Transportes von Giftstoff hat Goldscheider[3]) zu der Annahme gedrängt, es handle sich bei der Tetanusvergiftung um eine Uebererregbarkeit des gesammten betroffenen Neurons, das nur in der Peripherie von dem Gift afficirt zu werden brauche, um dadurch auch in seiner ganzen Länge bis in die centralen Ganglienkörper hinein functionell entsprechend verändert zu werden.

Diese Anschauung widerspricht aber bekannten Thatsachen der Biologie und insbesondere der Pharmakologie; ich brauche nur an die Curare-, die Morphium-, die Cocainwirkung und viele andere zu erinnern; ja es muss betont werden, dass gerade die functionelle Selbstständigkeit und differenzirte Reactionsfähigkeit des Neurons — centraler Ganglienzellen, Axencylinder, End-

[1]) Pflügers Arch., Bd. 59, 1895. — [2]) Annal. de l'Inst. Pasteur 1897. — [3]) Z. f. klin. Med., Bd. 26, 1894.

Digitized by Google

apparat — überhaupt erst die experimentelle und praktische Verwerthung von symptomatisch wirkenden Heilmitteln und Giften ermöglicht. Vor Kurzem hat Verworn[1]) auf die physiologische Unabhängigkeit des Axencylinders vom Ganglienkörper in dem hier gemeinten Sinne von Neuem hingewiesen; diese Unabhängigkeit besteht selbstverständlich wechselseitig.

Wenn somit eine Fernwirkung des Giftes durch den Nerven durchaus abgelehnt werden muss, so bleibt der stoffliche Transport in ihm als vor der Hand einzig mögliche Erklärung des localen Tetanus.

Bei dieser Sachlage haben Herr Dr. F. Ransom und ich es versucht, für die hypothetische Giftwanderung im Nerven experimentelle Beweise zu finden. Ich hoffe zeigen zu können, dass uns dies in evidenter Weise gelungen ist.

Zur Erläuterung sei bemerkt, dass entsprechend den von v. Behring eingeführten Bezeichnungen 1 + Ms eine Giftmenge bedeutet, die 1 g Maus nach 3 bis 4 Tagen an Tetanus tödtet; 1 — Ms ist eine äquivalente Antitoxinmenge. Es bedeuten ferner

○ keine Symptome,
— leichter localer Tetanus,
= schwerer localer Tetanus,
≡ verbreiteter Tetanus,
+ Tod an Tetanus.

Wenn das Tetanustoxin den Weg durch die Nerven einschlägt, um zum Rückenmark zu gelangen, so muss

a) das Gift, in einen Nerv injicirt, nicht nur im Allgemeinen schneller, sondern, weil es auf diese Art concentrirter und vollständiger zum Rückenmark gelangt, in der Regel auch intensiver wirken als nach subcutaner Injection.

Das ist in der That der Fall.

Nach unseren Erfahrungen ist für Hunde die tödtliche Dosis bei subcutaner Injection nicht unter 20 bis 25 + Ms pro Gramm Körpergewicht zu setzen. Geringere Mengen rufen nur localen, nach längerer Zeit in der Regel völlig ausheilenden Tetanus hervor.

Beispielsweise trat nach Injection von 50 + Ms pro Gramm Körpergewicht unter die Haut des rechten Vorderfusses bei einem

[1]) Arch. f. Anat. u. Phys., Suppl. 1900, S. 119.

Digitized by Google

Hunde am dritten Tage beginnender Localtetanus ein, der auf das rechte Vorderbein dauernd beschränkt blieb.

Bei einem anderen Hunde trat auf Injection von 40 + Ms pro Gramm Tetanus an dem injicirten Bein am fünften Tage auf, blieb localisirt und heilte nach einigen Wochen vollständig.

Bei einem dritten Hunde begann der locale Tetanus auf die subcutane Injection von 5 + Ms pro Gramm bereits nach ungefähr 3 mal 24 Stunden, blieb auf das betroffene Glied beschränkt und heilte später.

Dagegen war der Verlauf der Vergiftung nach Injection in den Nerven ein wesentlich anderer.

Versuch V.

Ein Hund von 1300 g erhielt am 12. Juli 1900, 4 Uhr Nachm. in Narcose in den linken Nervus ischiadicus 0,008 ccm einer Tetanusgiftlösung, entsprechend 4 + Ms pro Gramm Körpergewicht.

13. Juli. ○
14. Juli. ○
15. Juli. Linkes Hinterbein tetanisch; rechts frei.
16. Juli. Linkes Hinterbein stärker tetanisch; rechts frei.
17. Juli. Ebenso.
18. Juli. Allgemein erhöhte Reflexe. Das rechte Hinterbein zeigt fortwährend leichte clonische Zuckungen, die in Tetanus übergehen, wenn das Thier berührt wird.
19. Juli. Beide Hinterbeine steif. Vorderbeine noch frei.
20. Juli. Desgleichen.
21. Juli. + gefunden.

Hier blieb der Tetanus trotz der sehr geringen Giftdosis von nur 4 + Ms pro Gramm nicht nur nicht auf das zunächst betroffene Glied beschränkt, sondern führte sogar nach 8 Tagen unter verbreitetem Tetanus zum Tod.

b) Das Gift muss sich nach Injection unter die Haut im Nerven nachweisen lassen.

Zu den Versuchen dienten Meerschweinchen, die subcutan mit einer tödtlichen Dosis Tetanustoxin vergiftet wurden und deren Organe 20 bis 40 Stunden danach auf ihren Giftgehalt durch Mäuseversuche geprüft wurden. Das Blut wurde direct oder, nach Centrifugiren, das Serum zu 0,5 ccm den Versuchsmäusen unter die Haut gespritzt. Vom Gehirn und vom Rückenmark wurden durch Verreiben mit physiologischer Kochsalzlösung

Digitized by Google

50 procentige Emulsionen hergestellt, von denen ebenfalls je 0,5 ccm zur Verwendung gelangten. Die sorgfältig vom Blut und anhaftenden Gewebe herauspräparirten dicken Nervenstämme wurden ebenfalls mit Na Cl-Lösung verrieben und so zur Injection hergerichtet. Das Gewicht eines N. ischiadicus schwankte zwischen 0,05 und 0,1 g.

Versuch VI.

Meerschweinchen erhält 10 + Ms pro Gramm Tetanustoxin unter die Haut des rechten Hinterbeines. Nach 24 Stunden getödtet.

Mäuse vergiftet

mit Blut —
„ Gehirn ○
„ Rückenmark ○
„ rechtem Ischiadicus + in 36 Stunden an Tetanus
„ linkem „ + „ 28 „ „ „

Versuch VII.

Meerschweinchen erhält 10 + Ms pro Gramm in das rechte Hinterbein. + nach nach 34 Stunden an Tetanus.

Mäuse vergiftet

mit Blut —
„ Gehirn ○
„ Rückenmark ○
„ rechtem Ischiadicus —
„ linkem Ischiadicus ○

Versuch VIII.

Meerschweinchen 10 + Ms pro Gramm in das rechte Hinterbein. Nach 20 Stunden getödtet.

Mäuse vergiftet

mit Blut —
„ Gehirn ○
„ Rückenmark ○

mit rechtem Ischiadicus —
„ linkem Ischiadicus ○
„ beiden N. brachiales ○

Versuch IX.

Meerschweinchen 10 + Ms pro Gramm in das rechte Hinterbein. + nach 41 Stunden an Tetanus.

Mäuseversuche

mit Blut —
„ Gehirn ○
„ Rückenmark ○

mit rechtem Ischiadicus —
„ linkem Ischiadicus ○
„ beiden brachiales ○

Digitized by Google

In allen Fällen liess sich das Gift in dem der Injectionsstelle zugehörigen Nervus ischiadicus mit voller Sicherheit nachweisen und zwar sowohl vor wie nach dem Ausbruch des Tetanus an dem vergifteten Thier. Auch im Blut war es regelmässig noch zu finden, niemals aber im Gehirn und Rückenmark. Auch in den übrigen peripheren Nerven fehlte es in erkennbaren Mengen, mit Ausnahme eines Falles, in dem das Gift auch in dem Stamm des zweiten N. ischiadicus nachweisbar war; die Brachialnerven sind in diesem Falle nicht untersucht worden.

c) Es müsste vielleicht möglich sein, nach subcutaner Giftinjection den localen Tetanus zu verhindern durch gleichzeitige oder nachträgliche Injection von Antitoxin in den Nervenstamm, so dass dem Gift gewissermaassen der Weg verlegt würde.

Die folgenden Versuche beweisen dies in der That.

Versuch X.

Kaninchen von 2450 gr erhielt am 26. Juli 1900, 9 Uhr Vorm., in den rechten Nervus ischiadicus 0,0018 ccm Tetanusantitoxinlösung = ca. 30 — Ms pro Gramm und gleich darauf 100 + Ms pro Gramm Tetanusgift subcutan längs der linken und die gleiche Dosis längs der rechten Tibia injicirt.

27. Juli. ○

28. Juli. Linkes Hinterbein steif, rechtes frei.

29. Juli. Das Tibiatarsal-Gelenk des linken Beines in Extension fixirt. Der rechte Fuss ganz frei, aber, wie auch die Vorderfüsse des Thieres, etwas lahm.

30. Juli. Derselbe Zustand, nur noch ausgeprägter.

31. Juli. + gefunden.

Versuch XI.

Ein Hund von 7700 g erhält am 31. Juli 1900, 10½ Uhr Vorm., 48 — Ms pro Gramm in den rechten N. ischiadicus, gleich darauf 40 + Ms pro Gramm subcutan am linken und ebenso am rechten Metatarsus.

1. August. ○

2. und 3. August. ○

4. August. Linkes Hinterbein etwas ungeschickt.

5. August. Linkes Hinterbein steif, rechtes frei.

6. August. Links die Tibiotarsal- und Tibiofemoralgelenke starr; rechts ganz frei.

Digitized by Google

7. August. Das ganze linke Hinterbein vollständig steif. Das rechte frei.

8. August. Ebenso.

13. August. Das linke Bein etwas weniger steif.

18. August. Der Hund kann wieder ziemlich gut gehen; das linke Tibiotarsalgelenk aber noch starr. Rechtes Bein nach wie vor ganz frei.

Der Hund wurde später ganz gesund.

Um dem Einwande zu begegnen, dass vielleicht das injicirte Antitoxin zum Theil herausgeflossen und sich mit dem subcutan beigebrachten Gifte ausserhalb des Nerven neutralisirt haben könne, wurde in

Versuch XII$_j$

einem Hunde von 11,450 gr am 22. Februar 1901 0,06 ccm Antitoxinlösung in den linken N. ischiadicus injicirt, der Nadelstich in der Nervenscheide sofort mit Collodium verklebt und der Nerv etwa 2 ccm ober- und unterhalb der Einstichstelle in Paraffin eingeschmolzen und darüber mit Goldschlägerhaut umwickelt. Gleich darauf erhielt der Hund rechts vorne am unteren Ende des Radius und links hinten am Ende der Tibia subcutan je 50 + Ms pro Gramm.

23. und 24. Februar. ○

25. Februar. Rechter Vorderfuss tetanisch, linkes Hinterbein frei.

26. Februar. Rechtes Vorderbein ganz steif, linkes Hinterbein frei.

27. und 28. Februar. Ebenso.

1. März. Das linke Hinterbein zeigt im Tibiotarsalgelenk eine geringe Steifigkeit.

5. März. Rechtes Vorderbein ganz steif wie bisher. Das linke Hinterbein jetzt auch deutlich tetanisch geworden.

Die Verhinderung des localen Tetanus durch Impfung des Nerven mit Antitoxin ist sonach in allen Versuchen gelungen; in dem letzten trat etwa am 10. Tage auch an dem geschützten Bein noch Tetanus ein — so spät also, dass ein Nachschub des in dem Parenchym oder den peripheren Nervenabschnitten des Beines noch zurückgebliebenen Giftes angenommen werden muss, während das injicirte Antitoxin bereits war weiterbefördert oder aufgebraucht worden.

Es könnte unseren Versuchen gegenüber höchstens noch eingewendet werden, dass etwa das Antitoxin alsbald aus dem Nerven in den Subarachnoidalraum des Rückenmarks gelangt sei und hier die Centren vor dem vielleicht auf irgend welchem anderen Wege hingelangten Gifte geschützt habe. Dagegen spricht aber nicht nur die Thatsache, dass das correspondirende

Digitized by Google

ungeschützte und vergiftete Glied tetanisch wurde, sondern auch das Ergebniss früherer Versuche Ransom's[1]), wonach das Antitoxin aus dem Subarachnoidalraum, in den es durch Lumbalpunction gebracht worden, sich rasch weiter verbreitet und bereits nach 24 Stunden fast vollständig in die Blutbahn übergegangen ist.

d) Es muss endlich gelingen, auch durch entsprechende Impfung des Rückenmarkes selbst einen localen Tetanus zu erzeugen, und zwar dürfte unter solchen Umständen eine wesentlich abgekürzte Incubationsdauer erwartet werden.

Der Versuch hat diese Erwartung in überraschender Weise bestätigt.

Versuch XIII.

26. Februar 1901. Einer Katze wird in Aethernarcose um 11 Uhr 45 Minuten das Rückenmark zwischen dem 4. und 6. Lendenwirbel blossgelegt und in das Rückenmark, rechts von der Medianlinie, 0,1 ccm Tetanusgiftlösung in der Caudalrichtung injicirt, desgleichen in der entgegengesetzten Richtung.

1 Uhr. Die Katze ist noch nicht völlig aus der Aethernarcose erwacht; zeigt sonst nichts Abnormes.

3 Uhr. Die Katze sitzt aufrecht, das rechte Hinterbein ist aber nach vorn ausgestreckt; Berührung des Beines ruft eine Streckbewegung hervor; sonstige Reflexe normal.

4 Uhr. Das rechte Hinterbein in charakteristischer Weise tetanisch; alle übrigen Muskeln frei.

6 Uhr. Das erkrankte Bein steif tetanisch.

27. Februar 1901, 8 Uhr 30 Minuten Vorm. Das Thier liegt auf der Seite, Athem langsam und unregelmässig. Das rechte Hinterbein völlig steif. Das linke vielleicht auch ein wenig.

10 Uhr Vorm. Tod des Thieres.

Schon Gumprecht hat einen ähnlichen Versuch an einem Meerschweinchen gemacht, dem er unter die Dura des Rückenmarks in der Gegend der Lendenschwellung auf der rechten Seite eine Giftinjection machte. Ohne Zweifel ist dabei auch die Rückenmarkssubstanz in geringem Grade mit verletzt worden, so dass das Gift in sie eindringen konnte, da vom Subarachnoidal-

[1]) Z. f. physiol. Chem. XXXI, 1900.

Digitized by Google

raum aus das Gift alsbald in die Blutbahn übertritt[1]) und dann nur allgemeinen Tetanus verursacht, in Gumprecht's Versuch aber nach ca. 24 Stunden zuerst localer Tetanus des betreffenden Hinterbeines und später erst allgemeiner Tetanus eintrat.

In unserem Versuch erfolgte der Tetanus nach der Impfung des Rückenmarkes so schnell, dass eine centrifugale Verbreitung des Giftes in die peripheren Nerven der betroffenen Extremität völlig ausgeschlossen ist. Damit ist denn zunächst ein für allemal bewiesen, dass der Tetanus allein durch centrale Wirkung mit Ausschluss jeder peripheren Affection entsteht. Der Versuch lehrt aber noch mehr. Die Zeit von der Vergiftung bis zum Ausbruch des charakteristischen localen Tetanus betrug nur wenig über 3 Stunden — eine Zeit, die der von Ransom[2]) beobachteten kurzen Incubationsdauer des cerebralen Tetanus nach Injection des Giftes in die Rinde sehr genähert ist. Es ergiebt sich daraus der, wie mir scheint, zwingende Schluss, dass, wenigstens bei der Tetanusvergiftung, der allergrösste Theil der Incubationszeit lediglich für die langsame Wanderung des Giftes bis zu den Centralganglien, und nur ein kleiner — bei verschiedenen Thieren wahrscheinlich verschiedener — Bruchtheil für den Ablauf der chemischen Reaction in den giftempfindlichen Zellen verbraucht wird.

Der Eintritt und das Manifestwerden der chemischen Giftwirkung in den Ganglienzellen wird selbstverständlich von der zureichenden Concentration des Giftes an den specifischen Reactionspunkten bedingt sein; und da diese Concentration nach grossen Giftgaben schneller, nach kleinen langsamer wird erreicht werden, so muss auch die Gabengrösse einen bestimmenden Einfluss auf die Incubationsdauer äussern.

Unser Resultat widerspricht der Ehrlich-Morgenroth'schen Deutung ihrer ersterwähnten Versuche an Kalt- und Warmfröschen, gestattet aber, sie dahin zu erklären, dass ebenso wie beim Warmblüter auch beim Kaltfrosch das injicirte Gift zuerst und verhältnissmässig schnell von den Nervenendigungen angezogen und aufgenommen wird, wo es dann von nachgesandtem

[1]) cf. Ransom, Z. f. phys. Chemie, Bd. 31, § 303, 1900. — [2]) l. c., S. 284.

Digitized by Google

Antitoxin nicht erreicht wird. Auch beim Warmblüter gelingt es ja nicht mehr, das Gift zu neutralisiren, wenn nur einige Stunden nach der Vergiftung verflossen sind, obschon die Vergiftungserscheinungen selbst erst 4 bis 5 Tage später ausbrechen.

Wenn diese Erklärung zutrifft, so muss sich zeigen lassen, dass das Antitoxin thatsächlich nicht in die Nerven eindringt und ein irgendwo dorthingekommenes Tetanustoxin auch nicht binden kann. Der folgende Versuch beweist dies.

Versuch XIV.

Einer grossen Katze ward am 8. März 1901 durch eine Ohrvene Antitoxin 13 000 — Ms pro Gramm injicirt. Etwa 15 Minuten später erhält sie unter Narcose in den rechten Nervus ischiadicus Tetanusgift 70 + Ms pro Gramm. Eine diesen Mengeverhältnissen entsprechende Mischung von Toxin und Antitoxin erwies sich, wie zu erwarten, an Meerschweinchen als völlig ungiftig.

Bis zum 10. März keine pathologische Erscheinung.

11. März. An dem rechten Hinterbein macht sich eine gewisse Steifigkeit und Ungeschicklichkeit bemerkbar. Die Pfote wird nicht wie sonst mit der planta, sondern mit den gekrümmten Zehspitzen aufgesetzt und gleitet leicht nach hinten aus.

12. März. Derselbe Zustand noch verstärkt.

14. März. Rechtes Hinterbein tetanisch, das Tibiotarsalgelenk starr. Alle übrigen Glieder vollständig frei.

Dieses wichtige Experiment scheint uns schlagend zu beweisen, dass das Antitoxin weder in die peripheren Nerven noch auch überhaupt zu den gefährdeten Ganglien des Centralnervensystems zu dringen im Stande ist; dass es diese niemals unmittelbar schützen oder gar, wenn sie von dem Gifte bereits ergriffen sind, heilen kann, sondern nur das im Blut und in der Lymphe noch circulirende Gift zu neutralisiren vermag.

Kehren wir zu dem Ausgangspunkt dieser Untersuchung, dem Problem des localen Tetanus, zurück, so ist durch unsere Versuche, soweit ich sehe, einwandfrei bewiesen, dass das Tetanusgift auf dem Wege der peripheren Nerven und wahrscheinlich nur auf ihm allein zu den Ganglien des Centralnervensystems gelangt. Daraus erklärt sich unter anderem auch die bisher unverständliche Thatsache, dass der cerebrale Tetanus ohne directe Impfung der Hirnganglien

Digitized by Google

weder von der Blutbahn noch vom Subarachnoidalraum aus erzeugt werden kann, es sei denn, dass durch mechanische Verletzung des umgebenden Gewebes die betreffenden Ganglienzellen dem Lymphstrom direct zugänglich gemacht werden [1]).

Ueber die Art des Gifttransportes in den Nerven, sowie über die Frage, ob vielleicht nur die centripetalen Nerven als Zuleiter zum Centralnervensystem fungiren, ist ein Urtheil noch nicht möglich. Doch möchte ich an die, wenn ich nicht irre, von Gaule einmal ausgesprochene Vermuthung erinnern, dass den centralen Ganglien specifische Nährstoffe wesentlich durch ihre Axencylinder zufliessen. Unsere Befunde bei Tetanusvergiftung sind sehr geeignet, eine solche Auffassung zu stützen.

Weitere Untersuchungen werden ferner festzustellen haben, ob analoge Verhältnisse auch bei anderen, mit langer Incubation verlaufenden Vergiftungen, wie namentlich bei der Diphtherie, und vielleicht sogar auch bei chronischen Metallvergiftungen Geltung haben.

[1]) Vergl. Ransom, Z. f. phys. Chemie XXXI, 301, 1900.

Digitized by Google

Digitized by Google

AUS DEM LABORATORIUM FÜR
EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE UND MEDICINISCHE CHEMIE
ZU KÖNIGSBERG IN PR.

ÜBER DEN GLYCOCOLLVORRATH DES THIERISCHEN ORGANISMUS.

EIN BEITRAG ZUR FRAGE DES INTERMEDIÄREN STOFFWECHSELS.

VON

PROF. DR. RUDOLF COHN

IN KÖNIGSBERG IN PR.

Digitized by Google

Digitized by Google

In einer im XL. Bande des Archivs f. exp. Pathol. und Pharmakol. erschienenen Arbeit „über das Glycocoll als intermediäres Stoffwechselproduct“ kommt Hugo Wiener zu einigen bemerkenswerthen Resultaten. Wiener stellte sich die Aufgabe, die Frage zu entscheiden, ob es möglich sei, durch quantitative Hippursäurebestimmungen nach Darreichung von Benzoësäure neben gewissen Stickstoff enthaltenden Substanzen solche kennen zu lernen, die bei ihrem Abbau im thierischen Körper durch ein intermediäres Glycocollstadium hindurchgehen, die also gewissermaassen Vorstufen des Glycocolls sein können. Zunächst suchte er bei Kaninchen, mit welchen sämmtliche Versuche angestellt wurden, den normalen durchschnittlichen Glycocollbestand zu bestimmen, indem er die Thiere mit steigenden Dosen Benzoësäure fütterte, um so die Grenze festzustellen, bis zu welcher der Organismus im Stande ist, Glycocoll zur Paarung mit Benzoësäure abzugeben. Der Darreichung von Benzoësäure, die als Na-Salz innerlich gegeben wurde, wurden sehr bald Schranken gesetzt, da schon geringe Dosen sich als giftig erwiesen, schon nach 1,7 g pro Kilogramm starben die Thiere ausnahmslos, nur ein einziges kam bei 1,99 g pro Kilogramm nach schweren Vergiftungserscheinungen durch, und schon bei einer sehr viel kleineren Dosis erschien die grösstmögliche Menge gebundener Benzoësäure im Harn. Wiener fand, dass schon bei 0,7821 bis 0,8345 g Benzoësäure pro Kilogramm dies Maximum erreicht war, woraus er den sehr geringen und in seinen Versuchen zugleich sehr constanten Glycocollvorrath zu 0,3276 bis 0,3496 g pro Kilogramm berechnet. Es ist danach also nur ein sehr geringer Theil des N-haltigen Körperbestandes dauernd oder intermediär als Glycocoll vorhanden resp. kann als solches zur Hippursäure-

Digitized by Google

bildung abgegeben werden. Verfasser hält es auch nach besonders angestellten Versuchen für unwahrscheinlich, dass das Eiweiss bei seinem Abbau nach einem intermediären Glycocollstadium Harnstoff bilde, da sonst der Körper jeder Zeit viel mehr Glycocoll verfügbar haben müsste, als dies thatsächlich der Fall sei, er glaubt sogar jede Beziehung des Glycocolls zur Harnstoffbildung im normalen Stoffwechsel ausschliessen zu können.

Nach Feststellung des Glycocollvorrathes des Körpers einerseits, der toxischen Dose Benzoësäure andererseits ging Wiener an die Verabreichung von Stoffen, die zu einer Erhöhung des Glycocollbestandes, zur gesteigerten Hippursäureausscheidung und hierdurch zu einer Entgiftung hoher Benzoësäuregaben hätten führen können. Glycocoll selbst erwies sich als in hohem Maasse entgiftend, nach subcutaner Darreichung von Glycocoll wurde selbst die beträchtliche Gabe von 2,389 g Benzoësäure pro Kilogramm entgiftet und bedeutend höhere Hippursäuremengen als sonst ausgeschieden. Dagegen zeigten sich bei den höheren Amidosäuren Unterschiede. Während Alanin und Asparaginsäure bei nicht toxischen Dosen von Benzoësäure dieselben Werthe für gebundene Benzoësäure lieferten, wie ohne ihre Fütterung, toxische Dosen entweder gar nicht entgifteten oder, wenn die Thiere bei der toxischen Minimaldosis durchkamen, doch nur die normalen Werthe für die gebundene Benzoësäure ergaben, woraus Verfasser schliesst, dass die erwähnten Amidosäuren weder als solche, noch in ihren Spaltungsproducten unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen sich im Organismus überhaupt mit Benzoësäure paaren, so ergab ein Versuch mit Leucin, dass dieses, neben dem innerlich dargereichten benzoësauren Natron subcutan applicirt, beim Abbau in Glycocoll übergeht und als solches sowohl zur Vermehrung der Hippursäure führt, als auch entgiftend wirkt. Es verhalten sich demnach die verschiedenen Amidosäuren in Bezug auf ihr Schicksal im Organismus nicht gleich. Verfasser zieht aus seinen Versuchen folgenden Schluss: „Die gefundenen Thatsachen des geringen Glycocollvorrathes im Körper, des Ueberganges von Leucin in Glycocoll machen es wahrscheinlich, dass auch der physiologische Leucinbestand der Gewebe ein geringer ist. Erinnert man sich nun daran, dass bei Behandlung von Eiweiss mit tief eingreifenden Reagentien (Salzsäure, Perman-

Digitized by Google

ganat) grosse Mengen von Leucin gewonnen wurden — z. B. von R. Cohn mehr als 32 Proc. —, so warnt das obige Experiment davor, den extra corpus nachgewiesenen Abbau der Eiweisskörper schlankweg auf den lebenden Organismus zu übertragen. Auch der tryptische Abbau der Eiweisskörper, der ebenfalls zu mächtiger Leucinbildung führt, ist etwas Anderes als der celluläre. Führt letzterer überhaupt zur Bildung von Amidosäuren, dann müssen es solche sein, die gleich dem Alanin, der Asparaginsäure direct, d. h. ohne Glycocollbildung in die Vorstufen des Harnstoffs übergehen.“ Gleich dem Leucin liess sich auch für die Harnsäure, welche beim Kochen mit starken Säuren in Glycocoll und Harnstoff zerlegt wird, nachweisen, dass sie im Körper unter Glycocollbildung zerfällt. Zahlreiche andere Substanzen, welche Wiener auf ihr Vermögen, Glycocoll zu bilden, untersuchte, lieferten ein negatives Resultat, namentlich organische Ammonsalze, wie essig-, butter-, milchsaures Ammoniak, sowie Diamidopropionsäure und die Fleischsäure. Verfasser stellt die Hauptergebnisse seiner Untersuchung in folgenden Sätzen zusammen: „Der Glycocollvorrath des Organismus ist ein ausserordentlich geringer, dabei ein sehr constanter. Er kann vorübergehend durch Einverleibung gewisser Amidosäuren gesteigert werden, doch sind letztere unter einander in dieser Beziehung durchaus nicht gleichwerthig. Als intermediäres Product beim Eiweissabbau dürfte das Glycocoll nicht aufzufassen sein. Harnsäure zerfällt im Körper unter Glycocollbildung.“

Wenn wir bei den von Wiener festgestellten Resultaten von der grossen Giftigkeit[1]) der Benzoësäure absehen, so erscheint zunächst auffällig der geringe Glycocollvorrath der Thiere. Ist derselbe aber in der That so niedrig, wie ihn die Wiener'schen Untersuchungen erscheinen lassen? Von vornherein ist ja beim Kaninchen, dessen Eiweissstoffwechsel ein geringer ist, nicht zu erwarten, dass im intermediären Stoffwechsel stets viel Glycocoll entsteht oder vorräthig ist. So betrug in einem von Wiener ausgeführten Versuche bei einem Kaninchen,

[1]) Dieselbe erscheint übrigens verhältnissmässig gar nicht so gross, denn es ist wohl anzunehmen, dass z. B. beim Menschen 1,7 g pro Kilogramm, das ist für einen Menschen von 60 kg über 100 g Benzoësäure, als Na-Salz ebenfalls giftig wirken werden.

Digitized by Google

dessen Gewicht leider nicht angegeben ist, die dreitägige N-Ausscheidung 0,5832 g, pro Tag also 0,194. Würde, woran selbstverständlich nicht zu denken ist, die gesammte N-Menge das Glycocollstadium durchlaufen, dann wären bei diesem Thiere im Ganzen nur etwa 0,87 g Glycocoll in 24 Stunden gebildet worden, also nicht viel mehr, als die Wiener'schen Werthe für den Glycocollvorrath — 0,33 g pro Kilogramm — betragen. Erst wenn die verfütterte Benzoësäure vermehrten Eiweisszerfall erzeugte, stieg auch die Möglichkeit einer vermehrten Glycocollbildung. Uebrigens erhalten wir, da die Benzoësäure in der That den Eiweisszerfall steigert, in den Wiener'schen Zahlen gar nicht den normalen Werth des Glycocollvorrathes, sondern einen pathologischen. Der normale Werth dürfte, wenn die Wiener'schen Anschauungen überhaupt richtig sind, allerdings noch geringer sein als der von ihm gefundene. Von diesen unsicheren theoretischen Speculationen abgesehen drängt sich aber jetzt die Frage auf: Wie hat denn Wiener den Glycocollvorrath festgestellt? Er giebt eine einmalige, verhältnissmässig grosse Dosis Benzoësäure und bestimmt, wie viel freie und wie viel gebundene Benzoësäure in den nächsten vier Tagen ausgeschieden wird. Nun ist es doch klar, dass bei Ueberschwemmung des Organismus mit Benzoësäure eine Paarung vielleicht deshalb unterbleiben könnte, weil es an der dazu nöthigen Zeit mangelt, weil schon vor Eintritt der Synthese ungepaarte Benzoësäure durch die Nieren ausgeschieden wird. Das Thier könnte vielleicht mehr Glycocoll hergeben, aber die Benzoësäure, an die es dasselbe fixiren könnte, ist dem Kreislauf zum Theil schon entzogen. Es ist doch wohl auch kaum daran zu denken, dass in dem Moment, in dem die Benzoësäure gegeben wird, der von Wiener festgestellte Glycocollvorrath schon vorhanden ist und sofort mit der Benzoësäure gepaart wird, sondern es entsteht jedenfalls doch erst ganz allmählich und die Paarung findet so lange statt, bis der Körper nicht mehr im Stande ist, Glycocoll aus seinem zerfallenden Material herzugeben, unterdess ist aber schon ein Theil der Benzoësäure in freiem Zustande ausgeschieden und wir erhalten also vielleicht aus diesem Grunde zu geringe Werthe für die gebundene Benzoësäure. Wie berechtigt dieser Einwand ist, erhellt aus einigen später mitzutheilenden Versuchen (VI und VII), bei denen ich

Digitized by Google

weniger Benzoësäure gab, als sich in maximo mit der von Wiener festgestellten Glycocollmenge paaren konnte, bei denen man also hätte erwarten können, dass überhaupt keine freie, sondern nur gebundene Benzoësäure ausgeschieden würde, und bei denen es doch zur Ausscheidung, wenn auch geringer Mengen, freier Benzoësäure kam. Noch aus einem anderen Grunde ist die Wiener'sche Versuchsanordnung nicht ganz zweckmässig gewählt. Er verabreicht eine einmalige Dosis, untersucht darauf den viertägigen gesammelten Urin auf freie und gebundene Benzoësäure und nennt dann das in den vier Tagen ausgeschiedene Glycocoll den Glycocollvorrath. Wir wissen also gar nicht, wie viel an jedem Tage ausgeschieden wird, können nicht einmal für den ersten Tag, auf den doch zweifellos der Hauptantheil fällt, sagen, wie viel Glycocoll der Körper hergegeben hat, geschweige denn dass wir die sichere Maximalzahl so feststellen können. Wie verhält sich denn aber der Organismus, wenn wir täglich Benzoësäure einführen? Wann ist dann der Glycocollvorrath erschöpft? Und wie, wenn wir täglich mehrmals mit Benzoësäure füttern? Ist auch dann der sogenannte Glycocollvorrath ein so minimaler, oder gelingt es, ihn dadurch zu steigern, dass wir den Organismus dauernd unter Benzoësäure halten? Mit dem Einwand, dass dadurch der Eiweissstoffwechsel pathologisch weit über die Norm gesteigert würde, dürfte gerade Wiener nicht kommen, da nach seiner Auffassung das Glycocoll kein intermediäres Product beim Eiweissabbau sein soll. Woraus es denn sonst eigentlich entsteht, giebt er nicht an. Noch ein anderes Bedenken muss erwähnt werden. Die Thiere, die Benzoësäure erhalten haben, besonders in grösseren Dosen, hören auf zu fressen oder fressen nur sehr wenig spontan, wie ich wenigstens in meinen Versuchen stets gefunden habe, wir haben es also auch aus diesem Grunde durchaus nicht mit normalen, klar zu übersehenden Verhältnissen zu thun. Jedenfalls liessen die angeführten Bedenken, bei der principiellen Wichtigkeit der Wiener'schen Schlussfolgerungen für die Lehre vom intermediären Stoffwechsel, es wünschenswerth erscheinen, die Versuche, eventuell unter etwas abgeänderten Bedingungen, zu wiederholen.

Bevor ich jedoch in eine Darstellung meiner Versuche eintrete, muss ich die von mir benutzte Hippursäurebestimmungs-

Digitized by Google

methode erwähnen, die sich vor den bisher angewandten durch ihre Einfachheit empfehlen dürfte, vor Allem weil die Anwendung des Essigäthers ganz vermieden und nur noch Aether und Petroläther gebraucht wird. Wenn ich von den älteren bekannten Methoden absehe und nur die von Wiener vereinfachte anführe, wobei ich noch vorher erwähnen muss, dass er den viertägigen Harn aufsammelte und durch Zusatz von Formaldehyd vor Zersetzung, speciell der Hippursäure, bewahrte, so hat die Methode nach der Darstellung dieses Autors folgenden Gang: „Zu den quantitativen Bestimmungen bediente ich mich der von Jaarsveld und Stokvis angegebenen Methode mit kleinen Modificationen. Der viertägige Harn wurde durch Zusatz von Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht, fast bis zur Trockne eingedampft und mit Alkohol extrahirt. Damit die Extraction möglichst vollständig geschehe, habe ich den Harn in einem Kölbchen abgedampft und, um die Zeit des Abdampfens abzukürzen, einen Luftstrom continuirlich über die Flüssigkeit mittelst einer Druckpumpe geblasen. Der Alkoholauszug wurde filtrirt, der Alkohol am Wasserbade verjagt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und in den Schwarze'schen Extractionsapparat gespült. Während nun Jaarsveld und Stokvis mit Essigäther extrahiren, habe ich, um auch die freie Benzoësäure, die in Essigäther schwer löslich, vollständig zu erhalten, nach dem Vorschlage von Kronecker auch mit Aether extrahirt, nur dass ich die Extractionen nicht, wie Kronecker, hinter einander vornahm, sondern auf einmal mit einem Gemisch von Aether und etwas Essigäther extrahirte. Das Extract wurde nun am Wasserbade von dem Aether-Essigäthergemisch befreit, wozu wegen des höheren Siedepunktes des Essigäthers eine etwas höhere Temperatur nöthig war. Der Rückstand wurde in heissem Wasser gelöst, wieder in den Extractionsapparat hineingespült und mit Petroläther (Fraction mit dem Siedepunkte 30 bis 60° C.) extrahirt. In den Auszug geht nur die freie Benzoësäure über. Der Petroläther wurde in einem Kölbchen bei Zimmertemperatur, während gleichzeitig ein Luftstrom über die Flüssigkeitsoberfläche gesaugt wurde, abgedampft, wobei die Benzoësäure in völlig weissen, glänzenden Nadeln auskrystallisirte, und schliesslich das Kölbchen durch Luftdurchleiten bis zur Gewichtsconstanz ge-

Digitized by Google

trocknet. Der Rückstand aus dem Extractionsapparat wurde in ein Kölbchen gebracht, mit 10 ccm einer 35 procentigen Natronlauge versetzt und eine Stunde im Kochen erhalten. Dabei wird, wie ich mich überzeugte, die Hippursäure vollständig gespalten. Die Lösung wurde nun mit verdünnter H_2SO_4 bis zu stark saurer Reaction angesäuert, wieder in den Extractionsapparat gebracht und nochmals mit Petroläther extrahirt, das Extract wieder wie oben behandelt. Die nunmehr gefundene Benzoësäure ist die Menge der gebundenen Säure. Eine derartige Hippursäurebestimmung dauert drei bis vier Tage."

Die von mir benutzte Methode war folgende: Der spontan entleerte resp. abgedrückte Urin wurde täglich sofort nach seiner Gewinnung in einer Schale zur Trockne verdampft und dreimal mit grösseren Mengen kochenden Alkohols extrahirt, was zur vollkommenen Extraction durchaus genügt. Die vereinigten alkoholischen Extracte des ganzen Versuches, soweit ich sie zusammen verarbeiten wollte, wurden nach dem Klären abgegossen, eventuell der letzte Rest filtrirt, und der Alkohol auf dem Wasserbade vollständig verjagt. Der Rückstand wurde nun auf dem Wasserbade in so wenig Wasser als nur möglich gelöst, in einen Schütteltrichter gegossen, mit möglichst wenig Wasser nachgespült, abgekühlt und mit concentrirter HCl stark angesäuert, hierauf mit grossen Portionen Aether viermal ausgeschüttelt. In den Aether geht die gesammte freie Benzoësäure und ein Theil der Hippursäure über, während meistens ein Theil der ausgeschiedenen Hippursäure in dem Aether suspendirt mit ihm zusammen von der salzsauren wässerigen Lösung abgetrennt wird. Hierauf wird der Aether, nach dem Absetzen der mitgerissenen Hippursäure abfiltrirt, der letzte Rest noch mit frischem Aether nachgespült, und vollständig abdestillirt, der trockene Rückstand viermal mit grossen Mengen Petroläther (Siedepunkt 30 bis 60° C.) am Rückflusskühler ausgekocht. Der Petroläther enthält die freie Benzoësäure. Hierauf werden sämmtliche Hippursäure enthaltenden Portionen vereinigt, der Aether aus der salzsauren Lösung durch Erwärmen verjagt, mit der mindestens dreifachen Menge concentrirter HCl versetzt und fünf Stunden am Rückflusskühler auf dem Sandbade gekocht, was zur Spaltung der gesammten Hippursäure genügt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung, in der

Digitized by Google

sich gewöhnlich ein Theil der Benzoësäure schon ausgeschieden hat, viermal mit Aether ausgeschüttelt, der Aether enthält die gebundene Benzoësäure. Durch Abdestilliren des Petroläthers sowohl, wie des Aethers, Verdunsten des letzten Restes im gewogenen Becherglase und Trocknen im Exsiccator erhält man die freie und die gebundene Benzoësäure. Die leicht ausführbare Methode giebt, wie ich mich durch einen Controlversuch überzeugte, in dem ich dem 24stündigen Kaninchenurin 2 g Hippursäure und 1 g Benzoësäure als Na-Salze zusetzte, $\frac{1}{4}$ gut stimmende Werthe. Sie lässt sich, natürlich abgesehen von der Darstellung des alkoholischen Harnextractes, in ca. 24 Stunden ausführen und dürfte in allen Fällen brauchbar sein, in denen es nicht auf die Darstellung der Hippursäure als solcher, sondern nur die Bestimmung ihrer Menge neben freier Benzoësäure ankommt, und das dürfte wohl die weit überwiegende Mehrzahl sein.

Ich gehe jetzt zur Schilderung meiner Versuche über.

Versuch I.

Zunächst versuchte ich, die Benzoësäure subcutan zu verabreichen, um Verlusten durch die Fäces, wie sie Wiener beobachtet, vorzubeugen. Einem Kaninchen von 2231 g Gewicht, für das die tödtliche Dosis Benzoësäure innerlich $2231 \times 1{,}7 = 3{,}8$ g beträgt, wurden 2 g Benzoësäure in 20 ccm Wasser, durch Na_2CO_3 genau neutralisirt, Vormittags $12^3/_4$ Uhr auf zwei Stellen vertheilt subcutan injicirt. Der bis 6 Uhr entleerte und dann abgedrückte Urin reagirte neutral, wurde gleich eingedampft. Das Thier erhält wiederum 2 g Benzoësäure subcutan. Am nächsten Morgen wurde es todt vorgefunden. Die injicirte Flüssigkeit war absorbirt, an einer Stelle befand sich eine blutige Suffusion. Der spontan entleert vorgefundene und der in der Blase enthaltene Urin wurden ebenfalls eingedampft und zusammen mit dem vom ersten Tage verarbeitet. Ich erhielt nur 1,1 g gebundene Benzoësäure, was mit dem so schnell erfolgten Tode zusammenhängt. Da die Injectionen dem Thiere äusserst schmerzhaft waren, so verabreichte ich von nun ab die Benzoësäure innerlich und zwar stets als Na-Salz.

Digitized by Google

Versuch II.

Ein Kaninchen von 2208 g Gewicht, für das die tödtliche Dosis 2208 × 1,7 = 3,75 g beträgt, erhält Mittags 12 Uhr 3 g Benzoësäure als Na-Salz in 60 ccm Wasser mittelst Schlundsonde. Der in den nächsten 24 Stunden zum Theil spontan entleerte, zum Theil in grösserer Menge abgedrückte Urin, welcher neutral reagirte, wird eingedampft. Am nächsten Tage, Mittags 12 Uhr, wiederum 3 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser innerlich. Der neutral reagirende Harn der nächsten 24 Stunden wird gesondert eingedampft. Am dritten Tage, Mittags 12 Uhr, 4 g Benzoësäure in 80 ccm Wasser. Um 1 Uhr bekam das Thier Krämpfe, um 3 Uhr war es todt. Der in der Blase enthaltene Urin reducirte stark, drehte schwach rechts. Das Kaninchen, das in den beiden Versuchstagen anscheinend gar nichts oder nur äusserst wenig gefressen hatte, wog bei der Section 1950 g, hatte also in den beiden Tagen um 258 g abgenommen, ausserdem waren noch die letzten 80 ccm Benzoësäurelösung mitgewogen, müssten also ebenfalls noch vom Gewicht abgezogen werden. Die beiden 24 stündigen Urinmengen, welche je 3 g verfütterter Benzoësäure entsprechen, wurden gesondert verarbeitet und lieferten:

1. Tag: 1,35 g gebundene, 0,4 g freie Benzoësäure,
2. „ 2,3 g „ 0,65 g „ „

In dem den ersten beiden Tagen entsprechenden Urin wurden also wiedergefunden von 6 g verfütterter Benzoësäure 1,35 + 2,3 = 3,65 g gebundene und 0,4 + 0,65 = 1,05 g freie, im Ganzen 4,7 g Benzoësäure. Die Ausscheidung war selbstverständlich noch nicht beendet, sie hätte noch die nächsten drei Tage untersucht werden müssen. Uns interessirt hier die gebundene Benzoësäure zunächst in ihrer Gesammtausscheidung an zwei Tagen = 3,65 g. Lege ich das Anfangsgewicht des Thieres der Berechnung zu Grunde, was natürlich zu hoch ist, da das Thier in den zwei Tagen über 250 g abgenommen hatte, so erhalte ich pro Kilogramm 1,65 g, hierzu müsste jedoch nach Wiener noch die durch den Tod des Thieres der Bestimmung entzogene Ausscheidung der nächsten drei Tage hinzuaddirt werden. Das Thier hat also an den zwei Tagen schon doppelt so viel gebundene Benzoësäure geliefert, also doppelt so viel Glycocoll hergegeben,

Digitized by Google

als Wiener für vier Tage festgestellt hat. Trenne ich die beiden Versuchstage, so hat das Thier am ersten Tage pro Kilogramm 0,61 g, am zweiten 1,04 g gebundene Benzoësäure geliefert, also an diesem einen Tage schon mehr, als Wiener für vier Tage gefunden hat. Schon dieser eine Versuch lehrt, dass der Glycocollvorrath des Kaninchens, resp. die Glycocollmenge, die das Thier in 24 Stunden abzugeben vermag, keine so begrenzte ist, wie es Wiener gefunden, sondern dass nur die Art der Versuchsanordnung für die Höhe derselben ausschlaggebend ist.

Versuch III.

Hatte ich in dem vorigen Versuche eine einmalige Dosis täglich verabreicht, so gab ich in dem nun folgenden die tägliche Dosis meistens auf zwei Male vertheilt in der Art, dass die Gesammtdosis für einen Tag unterhalb der tödtlichen blieb. Der Versuch verlief in folgender Weise:

1. Tag. Ein nach dem Abdrücken des Urins 2500 g schweres Kaninchen erhält Mittags 12 Uhr 2,2 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser innerlich (tödtliche Dosis beträgt 4,25 g); Nahrung: Hafer, Wasser ad libitum.

2. Tag. Urin eiweissfrei, amphoter. Das Thier hat wenig gefressen. 12 Uhr 2,2 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser, Nachmittags $6^1/_2$ Uhr 1,1 g Benzoësäure in 30 ccm Wasser. Der abgedrückte Urin reagirte amphoter.

3. Tag. Kaninchen hat wenig gefressen, wiegt nur noch 2250 g. Urin amphoter. (Tödtliche Dosis 3,8 g.) Mittags 12 Uhr 2,2 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser, Abends 1,1 g in 30 ccm Wasser.

4. Tag. Vormittags 11 Uhr 2,2 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser.

5. Tag. Das Thier hat fast nichts gefressen, wiegt nach Abdrücken des eiweissfreien Urins 2150 g. (Tödtliche Dosis 3,65 g.) Vormittags 2,2 g, Nachmittags 1,1 g Benzoësäure.

6. Tag. Gewicht nach Abdrücken des schwach sauren Harns 2120 g. Vormittags 2,2 g, Abends 1,1 g Benzoësäure.

7. Tag. Gewicht nach Abdrücken des schwach sauren Urins 2080 g. Erhält Vormittags gegen 12 Uhr 2,4 g Benzoësäure. Nachdem das Thier den ganzen Tag munter gewesen, fand ich

Digitized by Google

es nächsten Mittag gelähmt vor, es zeigte vereinzelte Zuckungen, starb um 1 Uhr. Es hatte spontan wenig Urin gelassen, eine grössere Menge wurde noch abgedrückt, Alles zusammen wurde mit dem früheren verarbeitet. Bei der Section fand sich im Magen eine ganz trockene, nicht sehr reichliche Futtermasse, der Dünndarm fast leer, im Dickdarm ein gegen die Norm verhältnissmässig geringer, ziemlich fester Inhalt. Die übrigen Organe zeigten makroskopisch nichts Abnormes. Das Kaninchen wog vor der Section 1930 g, es hatte in sieben Tagen 570 g abgenommen. Die täglich gegebene Dosis erreichte niemals die toxische. Die Urine wurden täglich sofort frisch eingedampft, die 24stündige Menge mit Alkohol extrahirt, die alkoholischen Extracte der ganzen Versuchsdauer vereinigt und Alles zusammen verarbeitet. Die Gesammtmenge der verfütterten Benzoësäure betrug 20 g. Wegen des zu früh eingetretenen Todes war nicht zu erwarten, dass Alles wiedergefunden wurde, auch liessen sich aus dem Mageninhalt noch einige Decigramm Benzoësäure isoliren. Der Versuch ergab 1,3 g freie und 17,85 g gebundene Benzoësäure, das macht also für letztere pro Tag 2,55 g und pro Kilogramm Thier, wenn ich das mittlere Durchschnittsgewicht rechne (am Anfange 2500 g, am Ende 1930 g, im Mittel also 2215 g) täglich 1,15 g, das ist sieben Tage hindurch täglich erheblich mehr als die von Wiener für vier Tage zusammen gefundene Menge von 0,8 g.

Der Versuch beweist noch in höherem Maasse als der vorige, dass der Glycocollvorrath des Kaninchenorganismus durchaus kein so begrenzter und constanter ist, als es nach den Wienerschen Versuchen erscheinen könnte, sondern dass er im Stande ist, bei Weitem höhere Mengen desselben abzugeben. Wenn Wiener sagt, es sei unwahrscheinlich, „dass das Eiweiss bei seinem Abbaue nach einem intermediären Glycocollstadium Harnstoff liefert, denn sonst müsste der Körper zu jeder Zeit viel mehr Glycocoll verfügbar haben, als dies thatsächlich der Fall ist“, und überhaupt jede Beziehung des Glycocolls zur Harnstoffbildung im normalen Stoffwechsel ausschliesst, so wird diese Anschauung durch die beiden von mir mitgetheilten Versuche hinfällig.

Digitized by Google

Um den Einfluss der Nahrungsentziehung auf die Glycocollmenge, die das Kaninchen hergeben kann und auf die toxische Dose der Benzoësäure festzustellen, machte ich folgende Versuche:

Versuch IV.

Ein Kaninchen, das 24 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme nach Abdrücken des Harns 2880 g wiegt, für das also die tödtliche Dosis 2880 × 1,7 = 4,9 g beträgt, erhält Abends 7 Uhr 2 g Benzoësäure in 60 ccm Wasser. Das Thier bekommt nichts zu fressen, Wasser ad libitum. Am nächsten Tage erhält es um 12 Uhr wiederum 2 g und Abends 6 Uhr ebenfalls 2 g. Sein Gewicht war vor der letzten Dose nach Abdrücken des Urins 2760 g. Abends 9 Uhr war an dem Thier nichts Auffälliges zu bemerken, am nächsten Morgen wurde es jedoch todt vorgefunden. Nach Abdrücken des reichlich in der Blase enthaltenen Urins wog es 2605 g. Der gesammte Harn lieferte 1,37 g freie und 3,5 g gebundene Benzoësäure, von letzterer also pro Kilogramm (mittleres Gewicht des Thieres = 2820 g) 1,24 g in etwas über 24 Stunden. Also auch das Hungerthier ist noch im Stande, weit mehr Glycocoll abzugeben, als Wiener gefunden; allerdings wurde verhältnissmässig mehr freie Benzoësäure ausgeschieden als im vorigen Versuche, auch schien die Giftigkeit der Benzoësäure erhöht zu sein, jedoch ist dies bei der vorliegenden Versuchsanordnung nicht ganz genau festzustellen.

Versuch V.

Ein Kaninchen, das 2 × 24 Stunden gehungert, nur Wasser ad libitum bekommen hat und nach dem Abdrücken des Urins 1940 g wiegt, für das also die einmalige tödtliche Dosis 3,3 g beträgt, erhält Mittags 2,0 g, Abends 0,5 g Benzoësäure innerlich. Am nächsten Tage wiegt das Thier 1730 g, tödtliche Dosis 2,94 g. Es erhält Mittags 2 g. Am nächsten Morgen nach 10 Uhr bildeten sich allmählich Lähmungserscheinungen aus, das Thier bekam Zuckungen und starb um 12 Uhr. Der aus der Blase durch Abdrücken entfernte Urin wurde noch mitverarbeitet. Im Ganzen sind an zwei Tagen 4,5 g Benzoësäure verfüttert, die toxische Dosis scheint auch hier (im Vergleich zu Versuch III) geringer

Digitized by Google

zu sein als beim wenn auch wenig fressenden Thiere. Gefunden wurde freie Benzoësäure 0,8 g, gebundene 3,0 g, das ist pro Kilogramm, bei einem mittleren Gewichte von 1835 g, 1,63 g in zwei Tagen, pro Tag 0,82 g, also zwar immer noch mehr, als Wiener festgestellt hat, aber es scheint nach diesen beiden Versuchen doch beim Hungerthier eine wenn auch geringe Erniedrigung der Glycocollabgabe, wohl im Zusammenhange mit dem verringerten Eiweissumsatz, stattzufinden.

Versuch VI und VII.

Ich möchte hier zunächst zwei schon anfangs erwähnte Versuche einschalten, bei denen ich prüfen wollte, ob, wenn man weniger Benzoësäure verabreicht, als dem nach Wiener verfügbaren Glycocollbestand entspricht, dann stets die ganze Benzoësäure zu Hippursäure gepaart, oder auch dann noch etwas freie Benzoësäure ausgeschieden wurde. Ein Kaninchen von 1805 g Gewicht erhält 1,2 g Benzoësäure, während etwa 1,5 g gebunden werden kann. Der Urin der nächsten beiden Tage enthält 0,1 g freie Benzoësäure. Ein zweites Kaninchen von 2010 g Gewicht erhält 1,0 g Benzoësäure; der Urin der nächsten beiden Tage enthält 0,04 g freie Benzoësäure. Es entgeht also auch bei Fütterung kleiner Benzoësäuregaben stets ein wenn auch geringer Theil derselben der Paarung mit Glycocoll, wahrscheinlich aus den schon oben erwähnten Gründen, vielleicht aber auch zum Theil deshalb, weil wegen des jetzt geringeren Eiweisszerfalles weniger Glycocoll zur Verfügung steht.

Versuch VIII und IX.

Es lag nun noch nahe, zu prüfen, ob vielleicht die grosse Giftigkeit der Benzoësäure, trotzdem sie als Na-Salz verabreicht wurde, doch auf ihrer Säurewirkung beruhe, denn man hätte sich ja vorstellen können, dass das benzoësaure Natron im Körper zerlegt würde, das Na früher zur Ausscheidung gelange und die Benzoësäure dann ihre toxische Säurewirkung entfalten könne. Zwei von mir nach der Richtung unternommene Versuche sprachen indess gegen diese Annahme. Ein 1700 g schweres Kaninchen erhielt pro Kilogramm 1,9 g, die sicher tödtliche Dosis, im Ganzen

Digitized by Google

3,3 g Benzoësäure als Na-Salz, dazu 5 g Natriumbicarbonat in etwa 100 ccm Wasser gelöst. Bald darauf legte es sich hin, die Hinterbeine schienen beginnende Lähmung zu zeigen, im Laufe von einer halben Stunde erholte es sich jedoch wieder, schien ganz normal zu sein. Nach zwei Stunden aber bekam es allmählich sich ausbildende Lähmungserscheinungen und war kurz darauf todt. Ein zweites Kaninchen, 1500 g schwer, erhielt pro Kilogramm 1,7 g, im Ganzen 2,5 g Benzoësäure und dazu 5 g Natriumbicarbonat innerlich. Im Laufe der Nacht starb es. Eine Entgiftung durch Alkalien trat also in beiden Versuchen nicht ein.

Die bisherigen Versuche haben unter Anderem festgestellt, dass der Kaninchenorganismus nach Verabreichung von Benzoësäure sehr viel grössere Glycocollmengen abzugeben vermag, als es nach den Wiener'schen Versuchen den Anschein hatte. Es fragte sich nun, woher stammt dies Glycocoll? Dass in letzter Reihe der Eiweisszerfall dafür verantwortlich zu machen ist, bedarf ja keiner weiteren Discussion, aber welcher Bestandtheil des Eiweisses liefert dasselbe und wie haben wir uns den Vorgang zu denken? Ich habe schon oben der Anschauung von Wiener Erwähnung gethan, der aus der Thatsache des von ihm beobachteten geringen Glycocollvorrathes und des Ueberganges von Leucin in Glycocoll den Schluss zieht, dass auch der physiologische Leucinbestand der Gewebe ein geringer ist, dass der extra corpus durch Kochen mit Säuren erzeugte und auch der tryptische Abbau der Eiweisskörper von dem cellulären ganz verschiedene Vorgänge sind und sogar so weit geht, das Glycocoll als intermediäres Product beim Eiweissabbau überhaupt zu leugnen. Wie es mit der „Thatsache" des geringen Glycocollvorrathes der Gewebe bestellt ist, dürften meine Versuche wohl zur Genüge dargethan haben und damit allein schon fällt eigentlich die Wiener'sche Speculation in sich zusammen. Ihre Haltlosigkeit lässt sich aber noch in anderer Weise zeigen, wobei ich von folgender Ueberlegung ausging: wenn es gelingt, durch Fütterung mit einem Eiweissstoff, der bei der Säurespaltung Glycocoll liefert, einen Einfluss auf den Umfang der Hippursäurebildung und auf

Digitized by Google

die Giftwirkung der Benzoësäure zu gewinnen, während andererseits dieser Einfluss bei einem Eiweissstoff, der kein Glycocoll abspalten lässt, ausbleibt, so ist, da die Anwesenheit des Glycocolls in dem Eiweissmolekül der einzige hier in Betracht kommende Unterschied ist, der Beweis als erbracht anzusehen, dass das Eiweiss auch innerhalb des Organismus in derselben Weise zerfällt als ausserhalb, denn was für das Glycocoll gilt, muss sich dann auch auf die anderen Amidosäuren übertragen lassen, wenigstens wäre es sehr gezwungen, wenn man dies nicht annehmen wollte. Als Repräsentanten dieser beiden Classen von Eiweisskörpern wählte ich den Leim, der bekanntlich bei der Spaltung reichlich Glycocoll liefert, und das Caseïn (in Form der Nutrose), welches wenig oder gar nicht Glycocoll abspalten lässt. Ich stellte folgende Versuche an:

Versuch X.

Ein 3110 g schweres Kaninchen erhält Abends mittelst Schlundsonde 8 g Leim (in Form reiner Gelatine) in 40 ccm 36° C. warmen Wassers gelöst; mehr liess sich nicht einführen, da die Lösung bei dieser Concentration zu schnell erstarrte. Weitere Nahrung wurde dem Thier entzogen. Am nächsten Abend erhielt es 20 g Leim in 150 ccm Wasser. Am darauffolgenden Tage, Mittags, wog das Thier 2770 g. Die tödtliche Dosis Benzoësäure für dasselbe ist $2770 \times 1{,}7 = 4{,}71$ g, welche es als Na-Salz zusammen mit 20 g Leim, Beides gelöst in 150 ccm Wasser, erhielt. Ich bemerke dazu, dass ich bereits einige Zeit vor der Darreichung der Benzoësäure mit Leim fütterte, damit die Zersetzungsproducte desselben schon im Stoffwechsel circulirten, wenn die Benzoësäure zur Resorption und Wirkung gelangte. Das Thier zeigte bis zum Abend keine abnormen Erscheinungen. Am nächsten Morgen lag es öfters platt auf dem Bauch, bekam Nachmittags Anfälle von höchst intensiven klonischen Krämpfen, die Abends noch anhielten. Am Morgen darauf war es normal und blieb am Leben. Der Urin konnte leider nicht verarbeitet werden, da beim Abdrücken desselben am Tage nach der Benzoësäuredarreichung ein grosser Theil verloren ging. Der Versuch zeigt also nur, dass ein Kaninchen nach tödtlicher

Digitized by Google

Benzoësäuregabe bei Leimzufuhr trotz schwerer Vergiftung durchkommen kann. In den nächsten beiden Versuchen wählte ich den Zeitraum der letzten Leimzufuhr vor der Benzoësäuredarreichung kürzer, etwa fünf bis sechs Stunden, in der Annahme, dass dann auf der Höhe der Verdauung noch eher die zur Entgiftung genügende Menge von Leimspaltungsproducten im Stoffwechsel vorhanden sein würde.

Versuch XI.

Ein Kaninchen von 1550 g Gewicht erhält Abends 10 g Leim in 75 ccm Wasser, nächsten Mittag 1 Uhr wiederum 10 g Leim in 75 ccm Wasser, Abends $5^1/_2$ Uhr wog es 1580 g, das Abdrücken des Urins schien nicht ganz gelungen zu sein. Es erhält 10 g Leim mit $1580 \times 1{,}7 = 2{,}7$ g Benzoësäure, war am nächsten Tage ganz normal. Nach dem Abdrücken des Urins (es hatte auch spontan reichlich Urin gelassen) wog es 1450 g. Anscheinend war die verabreichte Dosis demnach wohl etwas höher als 1,7 g pro Kilogramm. Der Urin der der Benzoësäuredarreichung folgenden 2×24 Stunden wurde zusammen mit dem des folgenden Versuchs verarbeitet.

Versuch XII.

Ein Kaninchen erhält Abends bei Entziehung anderer Nahrung 15 g Leim in 100 ccm Wasser, ebenso nächsten Mittag. Abends 6 Uhr wiegt es nach dem Abdrücken des Urins 2020 g. Es erhält 15 g Leim mit $2020 \times 1{,}7 = 3{,}434$, im Ganzen 3,5 g Benzoësäure in 100 ccm Wasser. Das Thier zeigte darauf keine abnormen Erscheinungen, blieb am Leben. Der Urin der beiden folgenden Tage wurde zusammen mit dem des vorigen Versuchs verarbeitet, entsprechend im Ganzen 6,2 g Benzoësäure. Es wurde gefunden freie Benzoësäure 0,7 g, gebundene 5,4 g, das ist pro Kilogramm — $1580 + 2020 = 3600$ g Kaninchen — 1,5 g gebundene Benzoësäure. Der Leim hatte also nicht nur entgiftend gewirkt, sondern auch zu einer bedeutenden Vermehrung des Glycocollvorrathes geführt.

Dass die entgiftende Wirkung des Leims jedoch in enge

Digitized by Google

Grenzen gebannt ist, zeigte ein Versuch, bei dem ein Kaninchen Abends 10 g Leim, am nächsten Abend bei einem Gewicht von 1300 g 10 g Leim und 2,5 g Benzoësäure, also 1,9 g pro Kilogramm, erhielt. Drei Stunden nach der Darreichung zeigte es noch keine Vergiftungserscheinungen, wurde jedoch am anderen Morgen todt vorgefunden.

Anders verliefen die Caseïnversuche.

Versuch XIII.

Ein Kaninchen erhält Abends 10 g Nutrose in 100 ccm Wasser innerlich. Mehr liess sich in den 100 ccm warmen Wassers nicht lösen, ohne dass die Lösung zu dickflüssig wurde, um eingegossen werden zu können. Nächsten Mittag 1 Uhr erhält es wiederum 10 g Nutrose und Abends 6 Uhr bei einem Gewicht von 3230 g nach Abdrücken des Urins 3230 × 1,7 = 5,5 g Benzoësäure nebst 10 g Nutrose in 150 ccm Wasser. Am nächsten Morgen zeigten sich Lähmungserscheinungen, ab und zu Zuckungen, und unter Zunahme der Lähmung ging das Thier Abends 9 Uhr ein. Bei der Section fand sich unter der Haut ein kleinwallnussgrosser, anscheinend tuberculöser Knoten, die inneren Organe schienen normal. Vor der Section wog das Thier nur noch 2810 g, hatte also in 27 Stunden 420 g abgenommen. In dem bis zum Morgen reichlich gelassenen und nach dem Tode noch abgedrückten Urin fand sich 1,65 g freie und 0,9 g gebundene Benzoësäure. Die Nutrose hatte also nicht nur nicht entgiftend gewirkt, sondern auch den Glycocollbestand nicht vermehrt, das Verhältniss der in der kurzen Zeit ausgeschiedenen freien zur gebundenen Benzoësäure ist für letztere ein auffallend ungünstiges.

Versuch XIV.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt 24 Stunden nach der letzten spontanen Nahrungsaufnahme Abends 7,5 g Nutrose in 75 ccm Wasser, nächsten Mittag 1 Uhr ebenfalls und Abends 6 Uhr — nach Abdrücken des Urins wog es 1290 g — 7,5 g Nutrose und 1290 × 1,7 = 2,2 g Benzoësäure in 100 ccm Wasser.

Digitized by Google

Nach etwa einer Stunde wurde es gelähmt, bekam Krämpfe und soll nach 9 Uhr gestorben sein. Der in der Blase befindliche Urin, der etwas Eiweiss und Zucker enthielt, lieferte 0,15 g freie und 0,18 g gebundene Benzoësäure.

Die soeben mitgetheilten Versuche scheinen mir nur einer Deutung fähig zu sein: Eiweiss (Leim), das bei der Spaltung extra corpus Glycocoll liefert, ist im Stande, den Glycocollbestand des Körpers zu erhöhen und Benzoësäure zu entgiften, während Eiweiss (Caseïn), welches kein Glycocoll bei künstlicher Spaltung liefert, weder entgiftend wirkt, noch auch den Glycocollbestand der Gewebe erhöht. Es muss also auch im intermediären Stoffwechsel aus Leim Glycocoll entstehen, aus Caseïn nicht. Nun hat zwar Wiener nachgewiesen, dass auch die subcutane Einführung von Leucin, welches doch aus beiderlei Arten von Eiweisskörpern bei der künstlichen Spaltung entsteht, zur Erhöhung des Glycocollbestandes führt und daraus geschlossen, dass die celluläre Spaltung der Eiweisskörper von der künstlichen durchaus verschieden sei, dass Leucin überhaupt nicht im intermediären Stoffwechsel auftrete, es müsste ja dann auch beinahe jede beliebige Menge Benzoësäure entgiftet werden können; indessen kann man diesen Schluss nicht als gerechtfertigt ansehen, denn es muss doch offenbar einen enormen Unterschied machen, ob man grosse Dosen fertiges Leucin subcutan einführt und die resorbirte Benzoësäure damit überschwemmt und abfängt, oder ob das Leucin langsam und allmählich im Organismus entsteht und dann erst zu Glycocoll abgebaut wird, wobei zu keiner Zeit genügende Mengen vorhanden zu sein brauchen, um die plötzlich in Massen einwirkende Benzoësäure zu entgiften, speciell auch bei dem niedrigen Eiweissstoffwechsel des Kaninchens. Bei dem Glycocoll liegt die Sache insofern günstiger, als es wahrscheinlich zwar auch langsam abgespalten wird, dann aber sofort als solches die Benzoësäure binden kann, während das Leucin noch durch einen zweiten Vorgang, der doch auch Zeit beansprucht, erst in Glycocoll umgewandelt werden muss.

Den Leucinversuch von Wiener wiederholte ich unter Darreichung der von ihm angewandten Dosen mit folgendem Resultate:

Digitized by Google

Versuch XV.

Ein 1070 g schweres Kaninchen erhält subcutan pro Kilogramm 2,62, im Ganzen 2,8 g reines Leucin (Schmelzpunkt 273°) in 40 ccm körperwarmen Wassers, die zum Gelösthalten desselben erforderlich waren, an acht Stellen à 5 ccm injicirt, und gleich darauf pro Kilogramm 1,9935 g, im Ganzen 2,1 g Benzoësäure in 21 ccm Wasser innerlich. Das Thier zeigte bis zum Abend keine Erscheinungen, am nächsten Tage war es etwas matt, hatte geringen Durchfall, frass nichts. Am dritten Tage nahm die Schwäche noch zu, einige Tropfen abgedrückten Urins zeigten starken Blutgehalt. Am nächsten Tage war kein Urin vorhanden, es liess sich auch nichts abdrücken, das Thier hatte bisher weder gefressen noch getrunken, es wog nur noch 795 g. Erst am nächsten Tage fing es an wenig zu fressen, der Urin war stark eiweisshaltig; dieser Zustand blieb weiter bestehen, noch fast drei Wochen nach der Benzoësäure- und Leucindarreichung war der Urin eiweisshaltig, das Körpergewicht allmählich auf 668 g heruntergegangen, und einige Tage später starb das Thier. Jedenfalls hatte also eine starke Vergiftung bestanden und es dürfte die Dosis von fast 2 g Benzoësäure pro Kilogramm bei gleichzeitiger Leucindarreichung das Maximum sein, bei dem das Kaninchen trotz schwerer Vergiftung noch eventuell mit dem Leben davonkommen könnte, während Wiener bei Glycocollzufuhr bis auf fast 2,4 g Benzoësäure pro Kilogramm ohne jeglichen Schaden für das Thier hinaufgehen konnte, was wohl auch für die Richtigkeit meiner obigen Auseinandersetzung sprechen dürfte. Der Urin der beiden ersten Tage nach der Benzoësäure-Leucininjection enthielt 0,4 g freie und 1,25 g gebundene Benzoësäure, letztere war also in der That beträchtlich erhöht, wenn auch nicht ganz so stark wie in dem Wiener'schen Leucinversuche, der 1,439 g pro Kilogramm ergab.

Wenn ich zum Schluss das Facit meiner Untersuchungen ziehe, so habe ich zeigen können, dass der sogenannte Glycocollvorrath des Kaninchens weder ein sehr geringer, noch ein constanter ist, sondern in Abhängigkeit wahrscheinlich von der Grösse des Eiweisszerfalles mit Vergrösserung desselben zu einer beträchtlichen Höhe anwachsen und in dieser auch längere Zeit

Digitized by Google

hindurch zur Verfügung stehen kann. Ferner aber, und das scheint mir ein ganz wesentliches Ergebniss zu sein, dürfte der Schluss ganz gerechtfertigt sein, dass der Zerfall des Eiweisses im Stoffwechsel, wenigstens was die Bildung der Amidosäuren anlangt, in gleicher Weise verläuft wie bei der künstlichen Spaltung desselben.

Anmerkung: Nachdem meine Untersuchungen schon in vollem Gange waren, fand ich folgende kurze Notiz, die eine Bestätigung meiner Anschauung über den Zusammenhang des Eiweisszerfalles mit der Glycocollabgabe nach Benzoësäuredarreichung liefert:

Graham Lusk (for J. H. Parker). On the maximum production of hippuric acid in rabbits. Amer. Journ. of physiol. II. Proceed. of the Amer. physiol. soc. XIV. If a quantity of benzoic acid (as a lithium salt) be fed to fasting rabbits in quantity sufficient to unite with the glycocoll formed in the animal, but not sufficient to produce toxic symptoms, a fixed ratio will exist between the hippuric acid nitrogen and the total nitrogen of the urine. This ratio, which is about 1:20, would indicate, that 5 per cent of the nitrogen of proteid may be eliminated in the form of glycocoll. This ratio is not increased after feeding carbohydrates, nor altered after ingestion of gelatin. Glycocoll is probably a cleavage product of proteid in metabolism to the extent indicated above.

Digitized by Google

EIN

VERBESSERTES NITROMETER

FÜR DIE

STICKSTOFFBESTIMMUNG

NACH DER METHODE VON DUMAS.

VON

PROFESSOR DR. LASSAR-COHN

IN KÖNIGSBERG I. PR.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die im Gebrauche befindlichen Apparate zum Auffangen von Stickstoff bei einer quantitativen Bestimmung nach Dumas weisen bald diesen, bald jenen Mangel auf. Seit einer Reihe von Jahren habe ich mich deshalb bemüht, einen womöglich vollkommeneren Apparat als die bisherigen zu construiren.

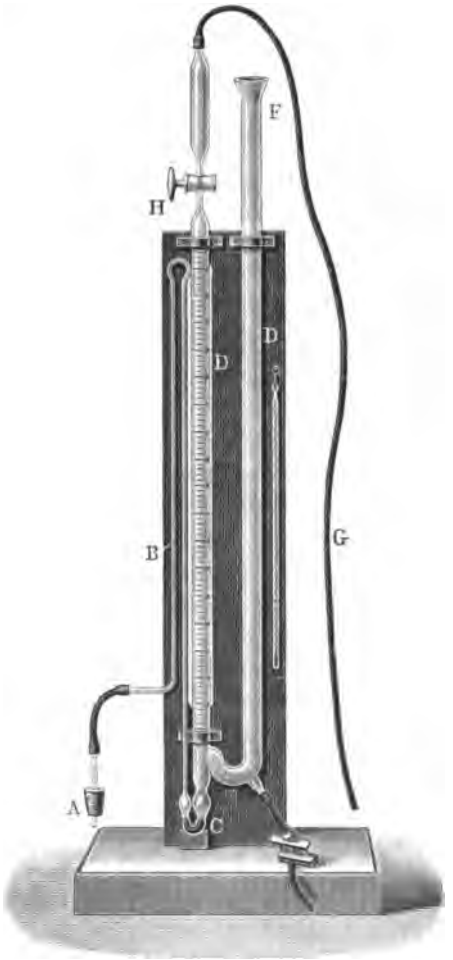
Aus diesen Bestrebungen ist der umstehend abgebildete Apparat hervorgegangen, mit welchem ich und eine Anzahl anderer Chemiker zahlreiche Stickstoffbestimmungen ausgeführt haben, ohne dass sich in den letzten fünf Jahren die Anbringung weiterer Verbesserungen wünschenswerth erwiesen hätte.

Das im Verbrennungsrohr entwickelte Gas gelangt vermittelst des Röhrchens *A* in das Rohr *B* von der aus der Abbildung ersichtlichen Form und Grösse. Es ist, damit es einerseits recht haltbar, andererseits recht eng ist, aus Barometerrohr gebogen und macht durch seine Form das Zurücksteigen der Kalilauge nach dem Verbrennungsrohr unmöglich, zumal sich bei *C*, wo es in das weitere Rohr *D* übergeht, eine kleine Ausbauchung befindet, in die zum Absperren der Kalilauge ein wenig Quecksilber gebracht wird. Wenn man diesen oder ähnliche Apparate mit dem Munde anbläst, überzeugt man sich leicht, welch bedeutenden Druck schon sehr wenig Quecksilber ausübt. Deshalb nehme man für die Trennung der Kalilauge vom Kohlensäurestrom in Rücksicht auf die Haltbarkeit des Verbrennungsrohres nicht mehr Quecksilber, als unbedingt nöthig ist.

Das Rohr *D*, welches zum Messen des Stickstoffs dient, ist in zehntel Kubikcentimeter getheilt und trägt oben einen Hahn *H*. Hinter diesem Hahn erweitert es sich nochmals auf eine kurze Strecke zu seinem früheren Volumen, um dann in eine Schlauchspitze zu endigen. An diese ist der Schlauch *G* befestigt.

Digitized by Google

Der zweite Schenkel des Rohres *D* endigt in eine trichterförmige Erweiterung bei *F*. An ihm ist unten ein Glasrohr angeblasen, welches einen mit Quetschhahn versehenen Schlauch trägt.



Durch die trichterförmige Erweiterung bei *F* wird Kalilauge eingegossen, bis bei geöffnetem Hahn *H* beide Schenkel des Rohres *D* zu etwa drei Viertel gefüllt sind. Das Quecksilber bei *C* hindert das übermässige Aufsteigen der Kalilauge im engen Rohre *B*.

Man thut gut, den Kohlensäurestrom zur Austreibung der Luft, zu deren Entwickelung man wohl noch immer am besten Magnesit benutzt, sich eine Zeit lang bei offenem Rohre entwickeln zu lassen. Die Kohlensäure treibt dann im offenen Rohre die Luft rasch vor sich her, während, sobald ein Apparat mit dem Rohre verbunden ist, nach jeder durch die Flüssigkeit desselben austretenden Gasblase durch den Rückfluss der Flüssigkeit ein Stoss hervorgerufen wird, welcher eine Mischung der Gase im Rohre veranlasst. Die Richtigkeit der Annahme erkennt man daran, dass die Luft bei dieser Art zu arbeiten weit rascher

Digitized by Google

durch die Kohlensäure ausgetrieben wird, als wenn von vornherein ein Apparat an dem Verbrennungsrohr befestigt ist.

Ist nach kurzer Zeit dann ziemlich alle Luft aus dem Verbrennungsrohr entfernt, so verbindet man nunmehr den Apparat mit dem Rohr und saugt vermittelst des Schlauches *G* die Kalilauge bis über den Hahn *H*. Hierbei ist man durch die jenseits desselben befindliche Erweiterung vor dem Hineinsaugen bis in den Mund geschützt. Unter dem Hahn sammeln sich sodann die noch etwa kommenden Luftblasen, die man durch erneutes Oeffnen des Hahnes und Saugen von Zeit zu Zeit entfernt. Kommt schliesslich reine Kohlensäure, so führt man die Stickstoffbestimmung in der gewöhnlichen Art zu Ende.

Nach ihrer Beendigung nimmt man den Apparat vom Verbrennungsrohr ab und füllt im offenen Schenkel *D* die Kalilauge so ziemlich auf die gleiche Höhe wie im geschlossenen auf. Zum Ablesen der Stickstoffmenge stellt man schliesslich in beiden Schenkeln die Kalilauge gleich hoch ein, damit das Gas unter dem herrschenden Barometerdrucke steht. Ein am Stativ befestigtes Thermometer giebt die Zimmertemperatur an.

Nach beendigter Ablesung lässt man die Kalilauge durch den unteren Schlauch ablaufen. Er ist aus schwarzem Gummi und braucht jahrelang nicht erneuert zu werden. Die geringe Menge Kalilauge, die, wie man sehen wird, schliesslich über dem Quecksilber im Barometerrohr stehen bleibt und nicht mit abläuft, kann unbedenklich im Apparate bleiben, sie stört die folgende Bestimmung in keiner Weise.

Es ist nicht angänglich, zum Ablassen der Kalilauge am unteren Ende des Apparates einen Glashahn zu verwenden, weil er durch die dauernde Berührung mit der Kalilauge bald angegriffen, durch das sich bildende Wasserglas verkleben und nicht mehr zu öffnen sein würde.

Damit sich dieser bedrohliche Uebelstand nicht am oberen Hahne *H* geltend macht, wird sein Kegel nach beendigter Analyse jedesmal ein wenig herausgezogen. Den ursprünglich mit Vaselin geschmierten Hahn hernach von neuem zu schmieren ist nicht nöthig. Die ihm von der letzten Benutzung anhaftende, allmählich in Kaliumcarbonatlösung übergehende ursprüngliche

Digitized by Google

Kalilauge ersetzt das Schmiermittel völlig, wie die Praxis ergeben hat.

Der Glasapparat ist auf einem Gestell in richtiger Höhe zum Verbrennungsofen befestigt. Es besteht aus einem Eichenbrett von 30 cm Länge, 20 cm Breite und 5 cm Dicke. Senkrecht zu ihm steht ein zweites Brett von 83 cm Höhe, 12 cm Breite und 2 cm Stärke. In diesem befindet sich hinter dem getheilten Stück des Rohres *D* ein Ausschnitt, welcher ein genaues Ablesen der Scala im durchfallenden Lichte gestattet.

Digitized by Google

AUS DEM UNIVERSITÄTS-LABORATORIUM FÜR
MEDICINISCHE CHEMIE UND EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE
ZU KÖNIGSBERG IN PR.

DER EINFLUSS VON

NIERENVERÄNDERUNGEN

AUF DEN VERLAUF DES

PANKREAS-DIABETES BEIM HUNDE.

Von

Dr. phil. et med. ALEXANDER ELLINGER,
PRIVATDOCENT

UND

Dr. med. ALBERT SEELIG,
PRAKT. ARZT IN KÖNIGSBERG I. PR.

Digitized by Google

Digitized by Google

Es ist eine alte klinische Erfahrung, dass im Verlaufe eines Diabetes mellitus auftretende Entzündungen der Niere auf die Zuckerausscheidung in dem Sinne einwirken können, dass dieselbe erheblich vermindert wird oder völlig verschwindet. Wie dieser Einfluss der Nierenerkrankungen auf das wichtigste Symptom des Diabetes zu deuten ist, darüber besteht bis zum heutigen Tage noch keine klare, allgemein angenommene Vorstellung. Es sind vielmehr, wie von berufenster Seite [1]) anerkannt wird, darüber weitere Forschungen erforderlich.

Mehr noch als die klinische Beobachtung scheint uns das Experiment geeignet, für die Entscheidung dieser Frage neue Gesichtspunkte zu liefern. Es kann dabei von den zahlreichen Formen des experimentellen Diabetes nur der durch Pankreas-Exstirpation beim Hunde erzeugte in Betracht kommen, weil allein bei diesem die nach jeder Richtung hin bestehende Analogie mit dem schweren Diabetes des Menschen Schlüsse auf die Pathologie des letzteren zulässt.

Wir haben es deshalb unternommen, bei Hunden, welchen das Pankreas total exstirpirt wurde, Nierenveränderungen künstlich zu erzeugen, und diese oder aber solche diabetisch gemachten Thiere, bei welchen sich spontan eine Nephritis entwickelte, einer genauen Untersuchung zu unterziehen.

Soweit wir die überaus reichhaltige Literatur des experimentellen Pankreasdiabetes übersehen, sind ähnliche Versuche bisher ausschliesslich von dem Italiener F. Schupfer [2]) vorgenommen worden. Wir werden nach Mittheilung unserer eigenen

[1]) Vgl. B. Naunyn: Der Diabetes mellitus, Wien 1898, p. 175. — [2]) Ferruccio Schupfer: Dell' influenza di alcuni stati morbosi sull' andamento del diabete. — Bullet. della R. Accad. Med. di Roma XXIV, Fasc. I, 1897 und L'albuminuria nel diabete ed il diabete senale. — Policlinico Vol. VII. M., 1900.

Digitized by Google

Resultate zu erörtern haben, inwieweit Schupfer's Ergebnisse und Schlussfolgerungen mit den unserigen übereinstimmen und inwiefern gelegentliche Beobachtungen anderer Autoren sich mit unseren Anschauungen vereinigen lassen.

I. Eigene Versuche.

Ueber die Versuchsanordnung ist das Folgende vorauszuschicken: Die Pankreas-Exstirpationen wurden in der von Minkowski[1]) ausführlich beschriebenen Weise vorgenommen. In zwei Fällen erhielten wir die Vena pancreatico-duodenalis vollständig, den Anweisungen von Sandmeyer[2]) folgend. Dieselbe zeigte sich bei den Sectionen vollständig durchgängig. Der Bauchschnitt wurde stets in der Linea alba gemacht, das subperitoneale Fett, welches die Vernähung der Bauchwunde leicht stört, meistens ausgeschnitten. Wenn nichts Anderes in den Protokollen bemerkt ist, wurde das Pankreas vollständig exstirpirt. Das regelmässige Eintreten eines schweren Diabetes bestätigte das Gelingen.

Trotzdem wir mit peinlichster Asepsis zu Werke gingen, war im Gegensatz zu den ersten Operationen bei den späteren das Auftreten schwerster Bauchfellentzündungen ein ungewöhnlich häufiges. Die Thiere inficirten sich grossen Theils von der Bauchwunde aus und gingen meist nach drei bis vier Tagen, während deren ein schwerer Diabetes bestanden hatte, zu Grunde.

Zur Erregung von Nierenschädigungen bedienten wir uns ausschliesslich des Cantharidins. Dasselbe wurde in Natronlauge gelöst und die alkalische Lösung mit Salzsäure neutralisirt. Es wurde also in Form von cantharidinsaurem Natron injicirt. Die in den Protokollen angegebenen Zahlen sind für das gelöste Cantharidin berechnet.

Wir haben uns bemüht, die Cantharidininjectionen erst dann zu machen, wenn in den Ausscheidungsverhältnissen des Zuckers bereits eine gewisse Regelmässigkeit eingetreten war, d. h. wenn das Verhältniss des ausgeschiedenen Zuckers zum Stickstoff ein nahezu constantes geworden war, wie es bei mehrtägigem Hunger oder bei ausschliesslicher Fleischfütterung der Fall zu sein pflegt.

[1]) O. Minkowski: Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893. Sep.-Abdr. aus d. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie, p. 2. — [2]) Ztschr. f. Biologie, Bd. 29, p. 112.

Digitized by Google

Die Höhe der von Minkowski gefundenen Verhältnisszahl D : N = 2,8 : 1 wurde dabei meist nicht vollständig erreicht.

Die Stickstoffbestimmungen im Harn wurden nach Kjeldahl, wo die Menge es erlaubte, in Doppelbestimmungen ausgeführt. Der Zucker wurde polarimetrisch bestimmt. Wenn der Harn mit Erbrochenem beträchtlich verunreinigt war, unterliessen wir die quantitativen Bestimmungen des Stickstoffs principiell.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden durch Titration mit Fehling'scher Lösung ausgeführt. Die Entfernung der Eiweisskörper geschah nach Seegens Methode, welche, sofern man nur auf ein sorgfältiges Auspressen und Auswaschen des Eiweissniederschlages achtet, sichere, mit einander vergleichbare Resultate giebt, welche mit den Bestimmungen nach anderen Methoden gut übereinstimmen. Wo die Höhe des Zuckergehalts es gestattete, wurden die titrimetrisch gefundenen Zuckerwerthe noch mittelst des Polarimeters controlirt.

Von 13 operirten Hunden konnten 3 zu Cantharidinversuchen verwandt werden. 3 weitere Hunde wurden spontan von einer acuten Nephritis befallen und lieferten so für die vorliegende Frage wichtige Aufschlüsse. Die Resultate an den übrigen Thieren wurden nur zu Vergleichszwecken verwandt.

a) Versuche mit Cantharidin-Injectionen.

Versuch I. Männlicher Hund. Gewicht 5800 g.

Am 6. November 1900. Exstirpation des Pankreas in Aethernarcose, vorher 0,05 Morph. muriat. subcutan injicirt. Am Duodenaltheil absichtlich kleine Partikelchen stehen gelassen. Ende der Operation: 1 Uhr Mittags.

7. November 1900. Nachm. 4 Uhr. Erste Harnentleerung. Menge 50 ccm. Drehung 0,3 Proc.

8. November 1900. Während der Nacht waren 60 ccm Urin entleert. Sehr schwache Reduction.

Vormittags säuft der Hund etwas Milch, worauf geringes Erbrechen. Abends etwas Milch und Brötchen verzehrt, während der Nacht mehr.

9. November 1900. Urinmenge 75 ccm, Drehung 4,8 Proc. Etwas ikterisch gefärbt. Gmelin'sche Probe negativ. Gewicht 5200 g.

Digitized by Google

Nachmittags Kartoffeln mit Fleischbrühe verzehrt.

10. November 1900. Gewicht 5160 g. Urinmenge 100 ccm. Drehung 7,8 Proc. Frisst Kartoffeln mit Fleischbrühe.

11. November 1900. Gewicht 5250 g (hatte schon etwas Fleisch gefressen). Urinmenge 154 ccm, Drehung 10,2 Proc., N = 2,55 Proc., D : N = 4,0. Frisst im Ganzen 280 g Fleisch.

12. November 1900. Gewicht nicht bestimmt, weil schon gefüttert. Urinmenge 280 ccm, Drehung 8,2 Proc., N = 3,17 Proc., D : N = 2,6. Aceton vorhanden, Acetessigsäure fehlt; die Bauchwunde eitert.

Mittags 12 Uhr. 30 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen. Zuckergehalt 0,34 Proc.

13. November 1900. Gewicht 4880 g. Urinmenge 172 ccm, Drehung 8 Proc., N = 3,86 Proc., D : N = 2,1. Aceton reichlich. Acetessigsäure deutlich vorhanden. Eiweiss fehlt.

Um $10^1/_2$ Uhr verzehrt der Hund 200 g Fleisch mit 0,004 g Cantharidin.

Um 12 Uhr 100 g Fleisch.

Abends 132 ccm Harn entleert, frei von Eiweiss.

14. November 1900. Gewicht 4670 g. Nachturin 128 ccm, frei von Eiweiss, kein Aceton, keine Acetessigsäure. Der Nachturin wird mit dem am Abend vorher entleerten vereinigt. Drehung 8,3 Proc., N = 3,64, D : N = 2,3.

Vormittags ist das Thier sehr matt, liegt auf der Seite mit tiefer, öfters aussetzender Athmung. Mittags erholt es sich und frisst über 100 g Fleisch.

15. November 1900. Gewicht 4550 g. Urinmenge 106 ccm, Drehung 7,2 Proc., N = 4,3 Proc., D : N = 1,7. Kein Eiweiss, kein Aceton, keine Acetessigsäure, etwas Gallenfarbstoff.

Mittags $12^1/_2$ Uhr. Subcutane Injection von 0,015 g Cantharidin.

Um 2 Uhr. 30 ccm Urin mit Katheter abgenommen, geringer Eiweissniederschlag. Drehung 1,6 Proc.

Um 5 Uhr. 14 ccm Urin entleert. Drehung 0,8 Proc.

Um 6 Uhr. Exitus.

Section: Geringes seröses, schwach röthliches Exsudat in der Bauchhöhle. Keine Zeichen von Peritonitis. Die Wunde von der Laparotomie und von der Blutentnahme eitern. Nieren und Leber zeigen makroskopisch wie mikroskopisch deutliche Verfettung.

Digitized by Google

Tabelle I.

Datum	Gewicht in g	Harnmenge ccm	Zucker in Proc.	Zucker in g	Stickstoff in Proc.	Stickstoff in g	D : N	Nahrung	Bemerkungen
10. November . .	5160	154	10,2	15,7	2,55	3,92	4,0	Kartoffelmit Fleischbrühe	
11. November . .	5250	280	8,2	22,96	3,17	8,87	2,6	280 g Fleisch	
12. November . .	—	172	8,0	13,76	3,86	6,63	2,1	300 g Fleisch	Vorm. Blutzucker: 0,34 Proc.
13. November . .	4880	260	8,3	21,58	3,64	9,46	2,3	300 g Fleisch	Vorm. 4 mg Cantharidin p. os
14. November . .	4670	106	7,2	7,63	4,3	4,55	1,7	100 g Fleisch	
15. November 2 Uhr	4550	30	1,6	0,48	—	—	—	Fleisch	Mittags subcutan 0,015 g Cantharidin
5 Uhr		14	0,8	0,112	—	—	—	—	6 Uhr: Exitus
									In beiden Portionen Eiweiss

Digitized by Google

Resumé: Das zurückgelassene Pankreasstückchen hörte etwa am vierten Tage auf zu functioniren. Es stellte sich ein schwerer Diabetes (hohe Zuckerausscheidung bei ausschliesslicher Fleischkost) ein. Das von Minkowski gefundene Verhältniss D : N = 2,8 : 1 wurde bei Fleischkost nicht voll erreicht.

Die erste Cantharidindosis (0,004 g per os) hatte keine deutliche Wirkung. Es trat kein Eiweiss im Urin auf. Das Verhältniss D : N zeigte keine Veränderung, welche nicht auch ohne Cantharidinwirkung zu erklären wäre.

Die zweite Cantharidindosis (0,015 g subcutan) wirkte prompt auf die Nieren und führte schnell den Tod herbei. Wenn auch eine längere Beobachtung in Folge dessen nicht möglich war und wegen der zu geringen Harnmenge das Verhältniss D : N nicht mehr festgestellt wurde, so lässt sich doch der ganz rapide Abfall des Zuckergehalts von 7,2 Proc. auf 1,6 Proc. und 0,8 Proc. nur auf die eingetretene Nierenschädigung zurückführen. Ein derartiger Abfall wurde wenigstens in unseren Versuchen ohne Hinzutritt einer schweren Nierenveränderung nie beobachtet. Derartige Beobachtungen anderer Autoren werden später besprochen werden.

Versuch II. Männlicher Teckel.

29. November 1900. Pankreas bis auf minimale Spuren am Duodenaltheil exstirpirt. Ende der Operation 1 Uhr. Gewicht nach der Operation. 9000 g. — Abends etwa 20 ccm Urin ohne Zucker.

30. November 1900. Gewicht 8700 g. Während der Nacht 182 ccm Urin entleert mit 1,4 Proc. Zucker. Der Hund säuft Nachmittags 250 ccm Wasser, Abends angebotene Milch wird nicht genommen.

1. December 1900. Gewicht 8400 g. Der Hund säuft Morgens früh fast $^1/_2$ Liter Milch, gleich darauf Erbrechen, so dass der Harn stark mit Milch verunreinigt wird; von einer Zuckerbestimmung wurde deshalb Abstand genommen.

2. December 1900. Gewicht 8000 g. Morgens 280 ccm Harn vorgefunden, die Erbrochenes enthalten. Starke Reduction. Mittags frisst der Hund Reisbrei, ohne darauf zu erbrechen.

Digitized by Google

3. December 1900. Gewicht 7750 g. Das Thier ist munterer. Urinmenge 178 ccm. Aceton vorhanden, Acetessigsäure fehlt. Drehung 7,6 Proc., N = 3,64 Proc., D : N = 2,1. Abends: 150 g Fleisch verzehrt.

4. December 1900. Gewicht 7680 g. Das Thier ist ziemlich munter. Die Stichcanäle der Bauchwunde eitern ein wenig. Urinmenge 180 ccm. Kein Aceton, keine Acetessigsäure, Bilirubin vorhanden. — Drehung 8,2 Proc., N = 4,05 Proc., D : N = 2,02. Vom angebotenen Fleisch frisst der Hund fast nichts, säuft begierig Wasser, kurz darauf um 12 Uhr Erbrechen.

Um 1 Uhr. Subcutane Injection von 0,006 g Cantharidin.

Um 5 Uhr. 230 ccm Urin vorgefunden, frei von Eiweiss, Aceton, Acetessigsäure. Gallenfarbstoff vorhanden, Indican vermehrt. — Drehung 7,6 Proc., N = 3,06 Proc., D : N = 2,5. Der Hund frisst auch während der Nacht nichts.

5. December 1900. Gewicht 7200 g. Während der Nacht waren 255 ccm Urin entleert, die nur ganz geringe Verunreinigungen zeigten. Die Kochprobe ergiebt einen flockigen Niederschlag von Eiweiss, der vielleicht zum Theil auf die sehr geringen Schleimbeimengungen zu schieben ist. Die Bestimmung nach Esbach im filtrirten Harn ergab 0,4 Proc. — Indican weniger als Tags zuvor. Kein Aceton. Drehung 2 Proc., N = 2,02 Proc., D : N = 1.

Vormittags frisst der Hund etwas Fleisch, säuft Wasser und erbricht. Nachmittags säuft er 100 ccm Wasser, ohne zu erbrechen. Er liegt meist matt im Käfig.

Um $6^1/_2$ Uhr. 23 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen. Zuckergehalt 0,4 Proc. Unmittelbar darauf 80 ccm Urin mittelst Katheter entnommen. Im Sediment viele verfettete Nieren- und Blasenepithelien mit zahlreichen Bilirubinkrystallen. Hyaline, Fett- und Epithelcylinder.

Eiweiss nach Esbach 0,2 Proc., Bilirubin vorhanden. Indicangehalt mässig. Zucker 5,8 Proc., N = 2,96 Proc., D : N = 1,8.

6. December 1900. Gewicht 6890 g. Der Hund liegt matt auf der Seite, ist nicht im Stande zu gehen. In der Nacht waren 15 bis 20 ccm Urin entleert, die stark mit graugelbem, stinkendem Koth verunreinigt waren. Quantitative Bestimmung deshalb unterlassen.

Digitized by Google

Vormittags säuft der Hund ca. 100 ccm Wasser, frisst nichts. Um $11^1/_2$ Uhr 84 ccm Urin entleert. Drehung 5,6 Proc. Bis zu dem um $3^1/_2$ Uhr erfolgten Tode noch 60 ccm Urin entleert mit 5,8 Proc. Zucker.

In den vereinigten Harnportionen: Eiweiss nach Esbach 0,2 Proc., N = 2,41 Proc., D : N = 2,4.

Section: Peritonitis, von der Bauchwunde ausgehend. Die Därme sind theilweise mit der Wunde verklebt, die oberen Partien frei. Starke Verfettung der Nieren, mässige der Leber. (Siehe Tabelle II.)

Resumé: Da bei der Operation ganz kleine Pankreasrestchen stehen gelassen waren, um besseren Wundverlauf zu erzielen, so stellte sich der schwere Diabetes erst langsam ein. Vom 5. Tage an war das Verhältnis D : N bei Hunger oder sehr geringer Fleischzufuhr ziemlich constant.

Der erste nach der Cantharidininjection entleerte Harn enthielt noch kein Eiweiss, stand also noch nicht unter dem Einfluss des Nierengiftes; dementsprechend D : N = 2,5, Zuckergehalt 7,6 Proc.

In der nächsten Portion macht sich die Wirkung auf die Nieren deutlich geltend durch Absinken des Zuckergehalts auf 2 Proc. und, was besonders betont werden muss, des Verhältnisses D : N auf 1,0. Die Wirkung auf die Zuckerausscheidung klingt aber sehr schnell ab, obwohl die Eiweissausscheidung noch bestehen bleibt. Der etwa 30 Stunden nach der Injection entnommene Harn zeigt wieder 5,3 Proc. Zucker und einen Anstieg des Verhältnisses D : N auf 1,8. Im weiteren Verlauf geht das Verhältniss D : N, trotzdem Peritonitis besteht und das Thier moribund ist, auf die ursprüngliche Höhe von 2,4 zurück.

Der schnelle Ablauf der Cantharidinwirkung macht es unmöglich, die 24 stündigen Harnmengen zu vergleichen, was nöthig wäre, wenn man von dieser Wirkung ein ausgeprägtes Bild haben will. Leider liegen unseres Wissens keine speciell darauf gerichteten Untersuchungen vor, wie sich das Verhältniss D : N zu verschiedenen Tageszeiten gestaltet, wenn der Diabetes bereits mehrere Tage besteht. Da hier aber der Hund sich im Hungerzustande befindet und das Verhältnis D : N nach Abklingen der Cantharidinwirkung fast genau dasselbe in der Einzelportion ist wie vorher

Digitized by Google

Tabelle II.

Datum	Gewicht in g	Harnmenge ccm	Zucker in Proc.	Zucker in g	Stickstoff in Proc.	Stickstoff in g	D : N	Nahrung	Bemerkungen
2. December	8000	178	7,6	13,52	3,64	6,47	2,1	Reis	—
3. December	7750	180	8,2	14,76	4,05	7,29	2,02	150 g Fleisch Abends	—
4. December, Nachm.	7680	230 ohne Eiweiss	7,6	17,48	3,06	7,038	2,5	Hunger	1 Uhr: 6 mg Cantharidin subcutan
Nachts		255 eiweisshaltig	2,0	5,10	2,02	5,151	1,0	—	—
5. December, Nachm.	7200	80	5,3	4,24	2,96	2,36	1,8	Wenig Fleisch	Blutzucker 0,4 Proc.
Nachts		20	—	—	—	—	—	—	mit Koth verunreinigt
6. December	6890	144	5,7	8,20	2,41	3,47	2,4	Hunger	$3^1/_2$ Uhr: Exitus.

Digitized by Google

in der Tagesmenge, so ist es wohl berechtigt, die Einzelportionen unter einander zu vergleichen, um so mehr, als sich aus einigen Versuchen von Schupfer (vergl. dessen Tabelle XIV) eine ziemliche Constanz für die einzelnen Tagesportionen ergiebt.

Die Blutzuckerbestimmung wurde leider erst zu einer Zeit vorgenommen, als die Zuckerausscheidung im Harn schon wieder beträchtlich angestiegen war. Sie kann deshalb keinerlei Aufklärung geben.

Versuch III. Hündin, 4200 g schwer.

2. Februar 1901. Pankreas vollständig exstirpirt. Ende der Operation um $12^1/_2$ Uhr Mittags.

3. Februar 1901. Harnmenge 90 ccm, Drehung 5,2 Proc. Mässiger Indicangehalt, säuft Nachmittags Milch, wovon ein Theil erbrochen wird.

4. Februar 1901. Urinmenge 110 ccm mit 8,4 Proc. Zucker.

Vormittags etwa 15 ccm Urin entleert mit 5,2 Proc. Zucker. Der Hund säuft etwa 100 ccm Wasser, worauf ein wenig erbrochen wird.

5. Februar 1901. Urinmenge 150 ccm, Drehung 3,6 Proc., N = 1,39 Proc., D : N = 2,6.

Vormittags 100 ccm Wasser gesoffen, darauf Erbrechen. Einige Cubikcentimeter Harn entleert, die mit Erbrochenem verunreinigt sind.

Um $11^1/_2$ Uhr 25 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen. Zuckergehalt 0,328 Proc.

Sofort darauf 6 mg Cantharidin subcutan injicirt.

Um 2 Uhr 38 ccm Harn entleert. Derselbe enthielt Eiweiss — leichter flockiger Niederschlag bei der Kochprobe. Drehung 1,3 Proc., N = 0,966, D : N = 1,33.

Um 5 Uhr wiederum 22 ccm Blut entnommen. Zuckergehalt 0,28 Proc.

Unmittelbar vor der zweiten Blutentnahme 32 ccm Harn entleert. Eiweiss: flockiger Niederschlag. Zucker 4 Proc., N = 1,225 Proc., D : N = 3,3.

Um 8 Uhr Exitus. In der Blase noch 4 ccm eiweiss- und zuckerhaltiger Harn.

Section: Unter der Bauchwunde ist das Gewebe sulzig in-

Digitized by Google

Tabelle III.

Datum (Jahr 1901)	Urinmenge ccm	Zucker in Proc.	Zucker in g	Stickstoff in Proc.	Stickstoff in g	D : N	Nahrung	Bemerkungen
2. Februar	90	5,2	4,68	—	—	—	Hunger	Operationstag
3. Februar	110	8,4	9,24	—	—	—	Milch	—
4. Februar	150	3,6	5,4	1,39	2,08	2,6	Hunger	—
5. Febr., Nachm. 2 Uhr	38	1,3	0,49	0,966	0,367	1,33	Hunger	Um 11½ Uhr 6 mg Cantharidin subcutan
Nachm. 5 Uhr	32	4,0	1,28	1,225	0,392	3,3	Hunger	8 Uhr: Exitus.

filtrirt. Diffuse Peritonitis, starke Verfettung der Leber und der äusserst hyperämischen Nieren.

Resumé: Entsprechend der vollständigen Exstirpation des Pankreas trat sofort eine hohe Zuckerausscheidung ein. Die Cantharidininjection erfolgte deshalb schon am vierten Tage, als das Verhältniss D : N = 2,6 betrug. Die Wirkung trat im Gegensatz zum vorigen Versuche sofort auf, klang aber noch schneller wieder ab. Der Absturz des Verhältnisses D : N — von 2,6 auf 1,33 — ist auch hier wieder eclatant. Auch hier folgt dem Absturz wieder ein Anstieg, und zwar auf die ungewöhnliche Höhe von 3,3. Das ist wohl so zu erklären, dass in der ersten Periode nach der Cantharidininjection eine starke Zuckerretention eingetreten war (wie die später mitzutheilenden Versuche bei spontaner Nephritis wahrscheinlich machen, bei stark vermehrtem Blutzucker), und dass in der zweiten Periode eine um so rapidere Ausschwemmung stattfand.

In diese zweite Periode fällt leider erst die zweite Blutentnahme, so dass diese keinen Aufschluss geben kann, ob bei der Cantharidinwirkung eine wahre Zuckerretention stattfindet.

Digitized by Google

b) Beobachtung an pankreas-diabetischen Hunden, bei welchen spontan sich Nephritis entwickelte.

Versuch IV. Männlicher Pudel. Gewicht 20700 g.

19. December 1900. Exstirpation des Pankreas. Es wurde etwa $^1/_{20}$ der Drüse am Duodenaltheil stehen gelassen. Während der Operation zeigte sich eine starke Blutung in der Tiefe, deren Ursprung nicht ermittelt werden konnte. Ende der Operation $1^3/_4$ Uhr. Nachmittags ist der Hund sehr matt.

20. December 1900. Vormittags ist das Thier abwechselnd munterer und recht matt. Es reagirt auf Pfeifen durch Heben des Kopfes. Angebotenes Wasser säuft es nicht. Nachmittags 225 ccm Urin entleert mit 0,7 bis 0,8 Proc. Zucker und Spuren von Eiweiss.

21. December 1900. Während der Nacht wurden 430 ccm Urin entleert, welche stark mit Erbrochenem verunreinigt waren. Eiweiss nur in Spuren vorhanden. Zucker ungefähr 2 Proc. Bilirubin und Urobilin vorhanden, wenig Indican. Nachmittags säuft der Hund 250 ccm Milch.

22. December 1900. Während der Nacht 140 ccm Urin entleert, mit wenig Erbrochenem verunreinigt. Zuckergehalt 5 Proc.

Mittags 100 g Fleisch verzehrt.

Abends 70 ccm Urin mit 9,8 Proc. Zucker entleert.

23. December 1900. Während der Nacht 166 ccm Urin mit viel Gallenfarbstoff. Kein Eiweiss, Aceton, Acetessigsäure fehlen, Indican nicht vermehrt.

Mittags 200 ccm Wasser gesoffen, nichts gefressen. 100 ccm Urin mit 5,8 Proc. Zucker entleert, frei von Eiweiss.

In der Nacht starb der Hund. Der zuletzte entleerte Urin enthielt 1,8 Proc. Zucker und gab bei der Kochprobe einen beträchtlichen Eiweissniederschlag. Aus der Blase wurden noch 15 ccm Urin mit 1,6 Proc. Zucker und beträchtlichem Eiweissgehalt entnommen.

Die Gesammtabnahme des Hundes betrug nur 700 g.

Section: Die Bauchwunde ist gut verklebt. Keine Eiterung. Der Ernährungszustand ist gut. Das ganze Unterhautzellgewebe

Digitized by Google

unter Brust- und Bauchhaut ist blutig suffundirt. In der Bauchhöhle etwas flüssiges Blut. — Die Därme zeigen streifige Trübung. Am Processus vermiformis eine etwa 2 mm dicke exsudative Auflagerung um einen Fadenrest (offenbar von einer abgeglittenen Ligatur herrührend). Eiter oder dickere Verklebungen sind nirgends zu beobachten. Das Duodenum ist gut ernährt. Starke Injection der Mesenterialgefässe. Leber deutlich verfettet. Nieren stark hyperämisch, zeigen kleine Blutungen in der Rinde. Lungen: Linker Lappen atelektatisch. Am rechten Unterlappen mehrere Blutungen. Starke Hyperämie auch in den Extremitätenmuskeln.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren ergiebt:

Es findet sich eine besonders in der Rinde ausgesprochene Hyperämie. An den Glomerulis sind keine besonderen Veränderungen zu constatiren, nur sieht man stellenweise Exsudatmassen zwischen Glomerulis und Kapsel eingelagert. Die Harncanälchen dagegen — sowohl gewundene wie gerade — sind ausserordentlich stark afficirt, indem das Epithel in grosser Ausdehnung nekrotisch ist. In einzelnen Harncanälchen sieht man Cylinder. Um die Harncanälchen sieht man stellenweise Leukocytenanhäufungen.

Anatomische Diagnose: Peritonitis mässigen Grades. Acute septische Nephritis.

Tabelle IV.

Datum (Jahr 1900)	Urinmenge	Zucker in Proc.	Zucker in g	Eiweiss	Nahrung	Bemerkungen
19. Dec.	—	—	—	—	Hunger	Operationstag
20. Dec., Nachm.	225	0,8	1,8	Spuren	„	—
Nachts	430	2	8,6	„	„	Harn mit Erbrochenem vermischt
21. Dec.	140	5	7,0	—	250ccm Milch	—
22. Dec., Abends	70	9,8	6,86	nicht vorh.	100 g Fleisch	—
Nachts	166	7,0	11,62	„ „	—	—
23. Dec., Mittags	100	5,8	5,8	„ „	Hunger	—
Nachts	—	1,8	—	reichlich	—	Nachts Exitus
„	15	1,6	0,24	„	—	aus der Blase entnommen

Digitized by Google

Resumé: Nach nicht ganz vollständiger Exstirpation des Pankreas tritt am vierten Tage schwerer Diabetes auf. Der beträchtliche Zuckergehalt des Urins fällt plötzlich von 5,8 auf 1,8 Proc. ab in dem Moment, wo Eiweiss im Urin auftritt.

Wegen der nicht ganz vollständigen Entfernung des Pankreas und des Fehlens der Stickstoffbestimmungen ist der Fall nicht einwandsfrei. Er wird hauptsächlich deshalb in extenso veröffentlicht, weil sich ähnliche Fälle in der Literatur vielfach finden, in welchen das Bestehen einer schweren acuten Nephritis nicht beobachtet wurde und der schnelle Abfall der Zuckerausscheidung auf „Kachexie“ geschoben wurde, ohne dass die Nieren untersucht wurden.

Versuch V. Kleiner weiblicher Hund, ca. 5 kg schwer.

11. Februar 1901. Pankreas vollständig exstirpirt mit Erhaltung der Vena pancreatico-duodenalis. Ende der Operation $1^3/_4$ Uhr.

12. Februar 1901. Während der Nacht 225 ccm Urin mit 3,5 Proc. Zucker entleert. Das Thier erhält keine Nahrung, kein Erbrechen.

Vormittags 95 ccm Urin mit 6 Proc. Zucker entleert.

13. Februar 1901. Während der Nacht Urin entleert, der mit Erbrochenem sehr stark verunreinigt ist. Keine quantitative Bestimmung gemacht.

Morgens säuft das Thier 100 ccm Wasser. Im Laufe des Vormittags wiederholte Urinentleerungen und mehrmals Erbrechen.

Mittags 2 Uhr ca. 20 ccm Urin entleert mit 5,6 Proc. Zucker. Die im Laufe des Nachmittags entleerten Portionen enthalten sämmtlich Speichel oder Erbrochenes.

14. Februar 1901. Während der Nacht 120 ccm Urin entleert, mit wenig Speichel und Koth verunreinigt, Zuckergehalt 2,6 Proc. Vormittags $11^1/_2$ Uhr säuft das Thier 100 ccm Wasser und Nachmittags verzehrt es 50 g Fleisch, ohne Erbrechen bis zum Abend. Hund ist sehr matt.

15. Februar 1901. Während der Nacht 50 ccm Urin entleert, die mit Koth und Erbrochenem stark verunreinigt sind. Keine quantitativen Bestimmungen.

Der Hund ist Vormittags sehr matt. Aus einigen Stichcanälen der Bauchwunde entleert sich blutiger Eiter. Um

Digitized by Google

10½ Uhr mit Katheter 25 ccm Urin entnommen. Im Sediment reichlich Cylinder aller Art, Nierenepithelien, wenig Blutkörperchen. Starker flockiger Eiweissniederschlag. Zuckergehalt 0,2 Proc.

Aus der Arteria femoralis werden 26 ccm Blut entnommen. Zuckergehalt 0,52 Proc.

Zwei Stunden nach der Blutentnahme: Exitus.

Die Section ergab: Phlegmone der Bauchdecken. Eiterige Peritonitis. Hämorrhagisch-eiteriges Exsudat im kleinen Becken. Vena pancreatico-duodenalis durchgängig, Duodenum zeigt keine Ernährungsstörung. Verfettung der Leber und Nieren. Mikroskopisches Bild der Nieren wie im vorigen Versuch, nur die Hyperämien fehlen.

Resumé: Der Diabetes setzte sofort mit voller Intensität ein und blieb bis zum vorletzten Tage auf ziemlicher Höhe (2,6 Proc. Zucker bei mehrtägigem Hunger). Mit dem Auftreten der Nephritis verschwindet der Zucker im Urin fast vollständig (0,2 Proc.), während der Zuckergehalt des Blutes enorm hoch ist (0,52 Proc).

Versuch VI. Männlicher Schäferhund. Gewicht 12750 g.

8. März 1901. Pankreas nahezu vollständig exstirpirt mit Erhaltung der Vena pancreatico-duodenalis. Ende der Operation 1½ Uhr. Abends 65 ccm Urin mit 3 Proc. Zucker entleert.

9. März 1901. Gewicht 12250 g. Während der Nacht 92 ccm Urin mit 2 Proc. Zucker entleert. Vormittags säuft der Hund Wasser und erbricht.

10. März 1901. Gewicht 11380 g. Während der Nacht 400 ccm Urin mit 2 Proc. Zucker entleert. Der Urin war mit Erbrochenem verunreinigt. Vormittags 50 ccm Urin entleert mit 7,4 Proc. Zucker, N = 3,93 Proc., D : N = 1,9. Der Harn war mit der unmittelbar darauf verabfolgten Speise (Kartoffeln mit Fleischbrühe) etwas verunreinigt, so dass der N-Gehalt wohl thatsächlich niedriger angenommen werden muss. Erbrochenes war nicht darin enthalten. Das Thier frisst wenig Kartoffeln mit Fleischbrühe.

11. März 1901. Gewicht 10790 g. Während der Nacht 300 ccm Urin, mit Erbrochenem stark verunreinigt. Zuckergehalt 4,8 Proc.

Digitized by Google

Um 10 Uhr 25 ccm Urin entleert mit 4,8 Proc. Zucker. Der Hund frisst etwas von den übrig gebliebenen Kartoffeln, bald darauf Erbrechen.

Um 11¾ Uhr wurden mit Katheter 18 ccm Urin entleert. Zuckergehalt 2,8 Proc., N = 2,44 Proc., D : N = 1,2. Geringe Eiweisstrübung. Vereinzelt Cylinder im Sediment.

Um 12 Uhr 250 ccm Wasser gesoffen, von denen sofort etwa 200 ccm wieder erbrochen werden.

Um 5 Uhr Nachmittags 43 ccm Urin entleert. Eiweissprobe giebt geringen flockigen Niederschlag. Zuckergehalt 2,6 Proc., N = 1,79 Proc., D : N = 1,4. Im Sediment massenhaft hyaline Fettkörnchen, Epithelialcylinder. Viel Epithelien aller Formen. Leukocyten und wenig rothe Blutkörperchen.

12. März 1901. Gewicht 10130 g. Während der Nacht waren 72 ccm Urin entleert, stark verunreinigt mit graugelbem Koth und blutigem Eiter. Zucker nur in Spuren vorhanden.

Um 11 Uhr katheterisirt. Die wenigen Cubikcentimeter Harn geben keine deutliche Reduction mehr. Geringe Flocken von Eiweiss. Sediment wie Tags zuvor.

Um 11¼ Uhr 27 ccm Blut aus der Arteria femoralis entnommen (ohne Narkose). Zuckergehalt 0,57 Proc.

Um 5 Uhr Exitus. Vorher noch wenig Urin entleert, der stark mit Eiter vermengt war.

Section: Unter der Bauchwunde kleine Abscesse. Die Därme sind mit der Bauchwand verklebt. Starke Hyperämie des Mesenteriums und der Darmserosa. Dieselbe zeigt fibrinöse Auflagerungen. Kein Exsudat in der Bauchhöhle. Die Vena pancreatico-duodenalis ist durchgängig geblieben. Keine Anzeichen von mangelnder Ernährung des Duodenums. Nieren gross, sehr blutreich. Rinde trübe, die Markstrahlen und die Basis der Pyramiden besonders graugelb gefärbt. Starke Verfettung. Ebenso Verfettung der Leber, die grosse anämische Bezirke aufweist. — Kleine Blutungen auf der rechten Pleura und am Epicard.

Mikroskopische Untersuchung der Niere: Der Befund entspricht völlig dem im Versuch IV erhobenen, nur fehlen die Leukocytenanhäufungen um die Harncanälchen.

Digitized by Google

Tabelle V.

Datum (Jahr 1901)	Gewicht g	Harnmenge ccm	Zucker Proc.	Zucker g	Stickstoff Proc.	Stickstoff g	D : N	Nahrung	Bemerkungen
8. März	12 750	65	3	1,95	—	—	—	Hunger	Operationstag
9. März	12 250	492	2	9,84	—	—	—	„	Urin mit Erbrochenem gemischt
10. März, Mittags	11 380	50	7,4	3,7	3,93[1])	1,96	1,9[1])	„	Urin mit etwas Fleischbrühe vermischt
Nachts	—	300	4,8	14,4	—	—	—	Kartoffeln u. Fleischbrühe	Verunreinigt mit Erbrochenem
11. März, Vorm.	10 790	25	4,8	1,2	—	—	—	Wenig Kartoffeln	Verunreinigt mit Erbrochenem
Vorm.	—	18	2,8	0,5	2,44	0,439	1,2	—	Mit Katheter entleert
Nachm.	—	43	2,6	1,118	1,79	0,769	1,4	—	Eiweiss, Cylinder vorhanden
Nachts	—	72	Spuren	—	—	—	—	—	Eiweiss, Cylinder
12. März, Vorm.	10 130	Einige Cubikcentimeter	fehlt	—	—	—	—	—	Temperatur 40,3°. Eiweiss vorhanden
Nachm.	—	Einige Cubikcentimeter	—	—	—	—	—	—	Blutzucker 0,57 Proc. Urin mit Eiter und Koth vermischt

[1]) Der Stickstoffgehalt des Harns muss niedriger gewesen sein, da derselbe mit etwas Fleischbrühe verunreinigt war. D : N müsste sich in Wahrheit höher ergeben haben.

Digitized by Google

Resumé: Der Diabetes setzt sofort am Tage der Operation ein und ist am dritten Tage bereits sehr beträchtlich: 7,4 Proc. Zucker bei Hunger. Das Verhältniss D : N ist wohl mit 1,9 zu niedrig gegriffen (vergl. Anmerkung zur Tabelle). Am folgenden Tage sinkt es, trotzdem der Hund unter der Wirkung der Kohlehydratfütterung steht, auf 1,2 herab. Ob in dem Nachturin vom dritten bis vierten Tage schon Eiweiss vorhanden war, lässt sich wegen der Verunreinigung mit Erbrochenem nicht sicher bestimmen. Unter dem Einfluss der acuten Nephritis wird der Harn schliesslich vollständig zuckerfrei. Gleichzeitig nimmt die Diurese ab. Während der Zucker aus dem Harn verschwindet, zeigt der Blutzucker die enorme Höhe von 0,57 Proc. Es hat also auch in diesem Versuche eine wahre Zuckerretention stattgefunden.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Aus unseren Versuchen lassen sich die folgenden Thatsachen entnehmen:

1. Ruft man bei einem pankreas-diabetischen Hunde durch Injection von Cantharidin eine acute Nephritis hervor, so geht der Zuckergehalt des Urins herab. Es sinkt nicht nur die procentuale und absolute Zuckermenge, sondern auch das Verhältniss zwischen ausgeschiedenem Zucker und Stickstoff (D : N) wird erheblich kleiner.

2. Dieser Einfluss des Cantharidins auf den Verlauf der Zuckerausscheidung geht viel schneller vorüber, als die Eiweissausscheidung verschwindet. Der Periode der verminderten Zuckerausscheidung kann eine solche erhöhter Zuckerausscheidung folgen. Da der zeitliche Ablauf dieser Erscheinungen schwankt, so ist es schwer, durch Blutzuckerbestimmungen zu entscheiden, ob es sich hierbei nur um verminderte Zuckerausfuhr durch die geschädigten Nieren handelt. Das spätere Ansteigen der Zuckerausscheidung über die Norm (D : N = 3,3), sowie die Analogie mit den Verhältnissen bei der spontan entstandenen Nephritis sprechen für diese Auffassung.

3. Entwickelt sich bei einem pankreas-diabetischen Hunde spontan eine acute Nephritis, so sinkt der Zuckergehalt des

Digitized by Google

Urins und das Verhältniss D : N ab. Der Zucker kann dabei vollständig verschwinden.

4. Das Verschwinden des Zuckers aus dem Harn beruht hier auf einer mangelnden Ausscheidung durch die Nieren. Der Blutzuckergehalt wird in solchen Fällen beträchtlich erhöht gefunden. Das Wesentliche der diabetischen Stoffwechselstörung, die Hyperglykämie, besteht also fort, während die Glycosurie versiegt.

II. Besprechung der Litteratur und einiger gegen unsere Auffassung möglichen Einwände.

Versuche, am pankreas-diabetischen Hunde durch Gifte oder operative Eingriffe die Nieren zu schädigen, hat bisher, wie bereits oben erwähnt, unseres Wissens nur Schupfer[1]) gemacht. Die Experimente verdienen hier um so mehr eine ausführliche Besprechung, als die Originalarbeiten des Verfassers den meisten deutschen Autoren schwer zugänglich sein dürften[2]).

In seiner ersten Abhandlung theilt Schupfer zwei Versuchsprotokolle über die Anwendung von Cantharidin und zwei Kaliumbichromatversuche mit.

In seinem Versuch XX (Tabelle XV) erhielt ein etwa 8 kg schwerer Hund am dritten Tage nach der Pankreasexstirpation eine subcutane Injection von 5 mg Cantharidin. In den auf die Injection folgenden sechs Stunden war ein Einfluss auf den Verlauf der Glycosurie nicht zu beobachten. Der Procentgehalt fiel zwar von 4,5 auf 3,0, aber das Verhältniss zwischen Zucker- und Harnstoffausscheidung blieb fast genau constant. Für die spätere Zeit bis zum Tode fehlen quantitative Bestimmungen, weil der Urin verunreinigt war.

Hier scheint, ähnlich wie in unserem Versuch III, die Wirkung auf die Glycosurie nur eine sehr vorübergehende gewesen zu sein. In unserem Versuche konnten wir die Zuckerretention nur in den ersten drei Stunden beobachten. Die reichlichere Ausschwemmung in der darauf folgenden Periode kann in dem

[1]) l. c. — [2]) Wir sind erst nach Fertigstellung dieser Untersuchungen durch die Liebenswürdigkeit des Verfassers selbst in den Besitz seiner ausführlichen Abhandlungen gelangt.

Digitized by Google

Schupfer'schen Experimente leicht dazu geführt haben, dass bei Analyse der sechsstündigen Harnmenge überhaupt keine Wirkung in die Erscheinung trat.

Der zweite Versuch Schupfer's (Tabelle XVI) lässt noch weniger Schlüsse zu, da nach dem Auftreten von Eiweiss in Folge der Cantharidinwirkung keine Harnstoffbestimmungen mehr angegeben sind (auch hier wegen der Verunreinigung des Harns mit Erbrochenem). Die Gesammtzuckerausscheidung zeigt, ebenso wie die Urinmenge, eine erhebliche Abnahme, welche nach dem Autor eine ausreichende Erklärung in dem kachektischen Zustand des Thieres findet.

Schlüsse auf die Wirkung des Cantharidins zieht Schupfer nicht und kann er auch nach diesen beiden Versuchen nicht ziehen. Aber aus dem Angeführten geht wohl genügend klar hervor, dass seine negativen Resultate mit den unserigen nicht im Widerspruch stehen.

Von den beiden Versuchen mit Kaliumbichromat kann der erste (Versuch XVIII, Tabelle XIII) zu Schlussfolgerungen deshalb nicht verwandt werden, weil der Injection Fütterungen mit Milch und Brot vorausgingen. Das Absinken des Zuckers oder selbst des Verhältnisses D:N hatte darum hier keine Beweiskraft.

Dagegen beweist der wohlgelungene zweite Versuch Schupfer's (Versuch XIX, Tabelle XIV) unseres Erachtens, dass die nach Kaliumbichromat auftretende Nephritis keinerlei dauernden Einfluss auf den Verlauf der Glycosurie ausübt. Das Verhältniss zwischen ausgeschiedenem Zucker und Harnstoff bleibt hier vielmehr innerhalb mehrerer Tage bis zum Tode und sogar innerhalb einzelner Tagesportionen so constant, dass der Versuch gerade für diese Frage des Gleichbleibens von D : N verwerthet werden kann.

Ob unmittelbar nach der Kaliumbichromatinjection eine vorübergehende Zuckerretention stattfand, lässt sich nicht entscheiden, da der erste zur Untersuchung gelangte Urin die Menge von fast 24 Stunden enthielt.

Bei dem einzigen Versuche Schupfer's mit Kaliumbichromat aus seiner zweiten Arbeit, der sich für unsere Frage verwerthen lässt (Versuch VIII, Tabelle IX), ergaben sich dieselben Folgerungen.

Digitized by Google

Interessantere Aufschlüsse geben die Experimente mit Verengerungen einer Nierenvene, über welche Schupfer in seiner zweiten Abhandlung berichtet.

Da seine ersten Versuchsreihen ihm die Frage nach der Zuckerretention bei Nierenschädigungen nicht beantworten konnten, sah Schupfer sich nach anderen Wegen der Entscheidung um. Die Blutzuckerbestimmungen zog auch er in Betracht, er glaubte aber, nicht damit zu sicheren Resultaten kommen zu können, weil von Erfahrungen an Diabetikern her bekannt ist, dass die Hyperglykämie und Glycosurie nicht ganz parallel laufen. Unsere Versuche zeigen, dass in günstigen Fällen, deren Herbeiführung allerdings nicht sicher in der Macht des Experimentators liegt, die Blutzuckerbestimmung sehr wohl das Problem entscheiden kann.

Jedenfalls war auch Schupfer's Versuchsanordnung geeignet, die Frage in demselben Sinne zu beantworten, wie die unserige.

Schupfer führte in unmittelbarem Anschluss an die Pankreasexstirpation eine Stauung in einer Niere herbei, indem er eine Nierenvene mehr oder weniger stark verengte. Er sammelte den Urin beider Nieren getrennt und konnte in zwei eclatanten Versuchen (Experiment III und IV) zeigen, dass die geschädigte Niere bei hohem Eiweissgehalt einen Harn mit procentual wie absolut viel weniger Zucker ausschied als die gesunde, und dass auch das Verhältniss zwischen Zucker und Harnstoff auf der kranken Seite wesentlich herabgemindert war.

Eine leichte Stauungsalbuminurie (Experiment I) hatte keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung.

Befinden wir uns so weit in vollster Uebereinstimmung mit den Resultaten und Schlussfolgerungen Schupfer's, so können wir uns dem, was er in seiner sechsten These sagt, nicht völlig anschliessen. Schupfer betont darin, dass in seinen acht Versuchen (fünf Verengerungen einer Nierenvene, drei einseitige Kaliumbichromatinjectionen) in der Regel auch auf der gesunden Seite bald der Zucker verschwunden sei. Für diesen oder jenen Fall giebt er eine nicht ganz vollständige Exstirpation des Pankreas zu — in Experiment I werden sogar Reste bei der Autopsie gefunden —, aber im Allgemeinen glaubt er dieses Zurückgehen auf einen

Digitized by Google

kachektischen Zustand zurückführen zu müssen, der sich auch in Folge einseitiger Nierenschädigung entwickeln könne.

Aber betrachtet man die Fälle genauer, so findet man, dass in Versuch V und VIII trotz beiderseitiger Nephritis von einem Verschwinden des Zuckers nicht die Rede ist. In Fall VI und VII ist die beiderseitige schwere Nephritis ein ausreichender Grund für das Verschwinden des Zuckers. In Fall IV geht der Zucker erst in dem Moment auf Spuren zurück, in welchem auch auf der nicht geschädigten Seite Eiweiss auftritt. Fall I erledigt sich, wie schon erwähnt, durch den Befund von Pankreasresten, bleiben also von den acht Fällen nur zwei mit „Kachexie" zu erklären. Im Versuch II verschwindet der Zucker, der überhaupt nur in den ersten 24 Stunden aufgetreten war (wohl so lange, als noch ein grösserer Glycogenvorrath vorhanden war), ohne dass irgend eine Nierenschädigung in die Erscheinung trat, also auch ohne dass ein besonderer Grund zur Kachexie nachweisbar war. Der Sectionsbefund sagt hier nichts über Pankreasreste. Die Annahme einer Kachexie als Ursache für das Verschwinden des Zuckers bleibt also bei strenger Kritik auf Versuch III beschränkt.

Da aber auch in allen früheren Vergiftungsversuchen Schupfer's, wie oben erwähnt wurde, die Zuckerausscheidung erhalten blieb, so scheint uns seine ganze Annahme nicht ausreichend begründet. Es werden damit auch gewisse praktische Schlüsse hinfällig, auf welche wir am Ende unserer Arbeit noch zu sprechen kommen.

Wir sind auf diesen Gegenstand so ausführlich eingegangen, weil uns die Frage, ob überhaupt eine Verminderung der Zuckerausscheidung in Folge von „Kachexie" — zunächst beim pankreasdiabetischen Hund — eintreten kann, der Revision zu bedürfen scheint. Diese Frage wird, soweit wir die Literatur übersehen, zur Zeit allgemein bejaht. Wir selbst sind weit entfernt, behaupten zu wollen, dass nicht ein solcher Einfluss, beispielsweise des Fiebers oder anderer Complicationen des Diabetes, möglich ist, aber einwandsfrei bewiesen scheint er uns nicht.

Zu einer sicheren Beurtheilung können naturgemäss nur solche Fälle dienen, bei welchen durch Bestimmung des Verhältnisses D : N die Gewissheit gegeben ist, dass wirklich ein schwerer Diabetes vorlag. Denn, mag man einen intermittirenden

Digitized by Google

Diabetes bei vollständiger Pankreasexstirpation zugeben oder alle Fälle mit schwankender Zuckerausscheidung durch unvollständige Pankreasexstirpation erklären, das Hervortreten eines neuen Einflusses wie der Kachexie lässt sich nur dann nicht abweisen, wenn das Verhältniss D:N nach längerem Constantbleiben sich ändert. In allen anderen Fällen braucht die Verminderung der Zuckerausscheidung nicht durch ein neues Moment bedingt zu sein, sondern kann in der schwankenden Natur des Diabetes ihren Grund haben.

Bemerkenswerth ist es jedenfalls, dass Minkowski, dessen Versuche zumeist die oben gestellten Forderungen erfüllen, in 63 Fällen nur zweimal Verschwinden der Glycosurie durch Complicationen des Diabetes gesehen hat. In den beiden, in seiner grossen Diabetesarbeit auf S. 102 angeführten Fällen finden sich leider keine Angaben über etwaige Eiweissausscheidung. Es ist also nicht mehr zu entscheiden, ob es sich hier nicht um Fälle mit spontan entstandener Nephritis handelt.

In dem Versuch 39 von Minkowski (S. 103) scheint allerdings dieser Einwand dadurch entkräftet, dass der Zuckergehalt des Blutes bestimmt und nicht über der Norm befunden wurde. Aber gerade in diesem Versuch sind regelmässige quantitative Bestimmungen von Zucker und Stickstoff nicht vorgenommen. Es fehlen ferner vollständige Angaben über die Ernährung des Hundes, so dass aus dem Protokoll nicht zu ersehen ist, ob es sich um einen schweren Diabetes gehandelt hat. Endlich ist die Pankreasexstirpation in zwei Operationen erfolgt und Minkowski selbst giebt an, dass die zweite Operation sich in Folge der Verwachsungen schwierig gestaltet habe. Alle die Einwendungen, welche Minkowski gegen die zweizeitige Operation erhoben hat, treffen also auch diesen Versuch und berauben ihn seiner Beweiskraft für die uns beschäftigende Frage.

Dasselbe gilt von dem Versuche von Hédon[1]), in welchem ebenfalls der Blutzucker bei dem Versiegen der Zuckerausscheidung nicht erhöht gefunden wurde.

Andererseits ist von einzelnen Autoren ausdrücklich angegeben, dass das Verschwinden des Zuckers im Harn mit dem Auftreten von Albuminurie zusammengetroffen sei, so z. B. von

[1]) Archives de méd. expér. 1891, p. 536.

Digitized by Google

Vanni[1]), dessen Originalarbeit uns leider nicht zur Verfügung stand. Auch in den Versuchen von Sandmeyer[2]) wurden bei starkem Absturz der Zuckerausscheidung Cylinder im Urin gefunden.

Endlich verfügen wir selbst über eine Reihe von Fällen, in welchen trotz starker Peritonitis, Nekrose des Duodenums, trotz bestehenden Fiebers und Abscessbildung die Zuckerausscheidung auf derselben Höhe blieb wie zuvor (immer nach dem Verhältniss D : N bemessen), wenn keine Nephritis hinzutrat.

Diese kurzen kritischen Streifzüge durch die Litteratur des Pankreasdiabetes zeigen, dass die Lehre von dem Einfluss des kachektischen Zustandes auf schwächeren Füssen steht, als man bisher angenommen hat. Es wird erneuter Versuche bedürfen, um diesen Einfluss zu beweisen, Versuche, bei welchen das Bestehen von Nierenschädigungen und, wie gleich bemerkt sei, auch von schweren Functionsstörungen der Leber ausgeschlossen ist. Denn dass die Ausschaltung der Leber die Hyperglykämie des diabetischen Thieres zum Verschwinden bringt, haben die Versuche von Kausch[3]) einwandsfrei bewiesen.

Erst wenn ein solches sicheres Thatsachenmaterial über den Einfluss der Kachexie auf die Glycosurie vorliegt, wird man sich mit den zahlreichen Erklärungsversuchen zu beschäftigen haben, die von verschiedenen Autoren dafür beigebracht worden sind.

Nach dem Gesagten glauben wir den Einwand zurückweisen zu können, dass die Zuckerverminderung im Harn bei denjenigen unserer diabetischen Hunde, bei welchen der Blutzucker nicht bestimmt wurde, nur durch die Kachexie dieser Thiere und nicht durch eine Zuckerretention in Folge ungenügender Nierenfunction veranlasst sei.

Aber noch auf einen anderen Einwand mussten wir gefasst sein gerade bei den Versuchen, in welchen wir den Blutzucker bei fehlender Glycosurie erhöht fanden. Derselbe ist von Richter in einer Arbeit[4]), welche uns während des Ganges unserer Untersuchungen zu Gesicht kam, gegen gleichsinnige Befunde am Menschen erhoben worden, auf welche wir noch zurückkommen.

[1]) Citirt nach Maly's Jahresbericht der Thierchemie 1894, p. 653. — [2]) l. c. — [3]) Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 39, S. 219. — [4]) Zeitschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 41, S. 166.

Digitized by Google

Richter glaubt, in den Fällen, in welchen die Anhäufung des Blutzuckers nur sub finem vitae constatirt ist, zu einer Zeit, wo die vitalen Functionen schon darniederliegen, die Vermuthung nicht ganz von der Hand weisen zu können, „dass es sich nicht nur um eine Anstauung des Zuckers in Folge mangelhafter Durchlässigkeit der Nieren, sondern auch um eine solche in Folge völligen Darniederliegens der oxydativen Kräfte des Organismus gehandelt habe".

Wäre dieser Einwand berechtigt, so müsste man auch bei Hunden ohne Nierenschädigung kurz vor dem Tode eine solche Hyperglykämie erwarten. Wir haben aber in unserem Versuch III gefunden, dass der Blutzucker bei einem Hunde, bei welchem die Cantharidinwirkung abgeklungen war, drei Stunden vor dem Tode nicht mehr als 0,28 Proc. ausmachte, während bei den beiden nephritischen Hunden die Ziffern 0,52 und 0,57 erreicht wurden.

Wir glauben also einwandsfrei bewiesen zu haben, dass das Auftreten einer acuten Nephritis beim pankreas-diabetischen Hunde eine Verminderung der Glycosurie zur Folge hat, welche der mangelnden Function der Nieren zuzuschreiben und mit dem Fortbestehen einer Hyperglykämie verbunden ist.

In Uebereinstimmung befinden sich unsere Resultate mit Befunden von Lépine[1]), welcher bei diabetischen Hunden feststellte, dass in den ersten 24 Stunden nach der Pankreasexstirpation unter sonst gleichen Bedingungen die Hyperglykämie in umgekehrtem Verhältniss zu der Polyurie stand.

Auch in unseren Versuchen zeigt sich eine beträchtliche Abnahme der Harnmenge, wenn die Zuckerausscheidung herabgeht und der Blutzucker wächst. Aber wie Vergleiche mit Hunden ohne Nierenschädigung lehren, ist die mangelnde Diurese allein nicht im Stande, das krasse Missverhältniss zwischen Zuckergehalt im Blut und Harn zu erklären, sondern dieses ist auf qualitative Störungen der Nierenthätigkeit zurückzuführen.

[1]) II. französ. Congress f. klin. Med. 1895. Citirt nach Schupfer.

Digitized by Google

III. Bedeutung der Versuchsresultate für den Diabetes des Menschen.

Das Vorkommen von Albuminurien und ausgesprochenen anatomischen Veränderungen der Nieren beim menschlichen Diabetes ist in der älteren wie in der neueren Literatur über diese Krankheit ausserordentlich viel besprochen. Die grosse Häufigkeit dieser Complicationen ist von allen Autoren zugegeben, wenn auch die Zahlenangaben der einzelnen Beobachter ganz ausserordentlich schwanken[1]). Auch darüber besteht kein Zweifel, dass den verschiedenen Albuminurien je nach ihrer Aetiologie eine sehr verschiedene klinische Bedeutung zukommt. Aber es scheint bisher nur von Schupfer der Versuch gemacht zu sein, in die Verschiedenartigkeit des Einflusses der einzelnen Albuminurien auf den Gang der Glycosurie ein gewisses System zu bringen. Ob die von Schupfer aufgestellten Erfahrungsregeln auf allgemeine Gültigkeit Anspruch erheben dürfen, können wir nicht beurtheilen. Es wird die Aufgabe erfahrener Kliniker sein, sich über diese Fragen zu äussern.

Aus Schupfer's Mittheilungen wie aus den Beobachtungen früherer Autoren geht jedenfalls mit Bestimmtheit hervor, dass gewisse Nierenveränderungen ganz ohne Einfluss auf den Verlauf der Glycosurie sein, dass andere die Zuckerausscheidung zum Verschwinden bringen können. Von einer Reihe von Autoren wird ausserdem noch angenommen, dass es auch Nierenveränderungen giebt, welche der Zuckerausscheidung Vorschub leisten oder sie gar direct hervorrufen. Die Frage, ob ein wahrer Nierendiabetes besteht oder nicht — abgesehen von dem Phloridzindiabetes, der hier füglich ausser Discussion bleiben kann —, ist noch nicht entschieden. Es verdient bemerkt zu werden, dass Fälle, die als „Nierendiabetes" zu deuten sein sollen, bisher sehr spärlich bekannt geworden sind. Die experimentellen Grundlagen für die Annahme eines solchen scheinen uns jedenfalls nicht ausreichend.

[1]) Vergl. hierüber Grube: Ueber die verschiedenen Formen der beim Diabetes mell. vorkommenden Albuminurien, XVI. Congr. f. inn. Med. 1898. Wiesb. Die Betheiligung der Nieren bei dem Diabetes mell. von G. Aldehoff in Külz: Klin. Erfahrungen über Diabetes mell., Jena 1899. Schupfer: L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale. Policlinico 1900, vol. VII.

Digitized by Google

Von den verschiedenen Beweisen, welche für den „Nierendiabetes“ erbracht worden sind, ist nach der kritischen Sichtung und nach den Versuchen von Richter[1]) nur die Glycosurie der Kaninchen nach sehr kleinen Cantharidindosen übrig geblieben. Dass diese Glycosurie beim Kaninchen und auch beim Hunde eintreten kann, können wir aus eigenen Erfahrungen bestätigen. Auch in der casuistischen Literatur über die Erfolge der Liebreich'schen Cantharidintherapie bei Tuberculose haben wir eine Beobachtung[2]) gefunden, dass nach Cantharidininjectionen beim Menschen gelegentlich Zucker im Harn vorübergehend gefunden wurde. Aber, wie Richter selbst hervorhebt, tritt auch unter gleichen Versuchsbedingungen keineswegs regelmässig die Glycosurie auf. Bei den zahlreichen Cantharidinversuchen, welche der eine von uns zu anderen Zwecken an Kaninchen machte, wurde fast stets der Harn auf Zucker geprüft und der Befund ergab, auch unter Einhaltung der Richter'schen Versuchsbedingungen, häufiger Fehlen als Anwesenheit von Zucker. Unsere oben angeführten Versuche mit Cantharidin am diabetischen Hunde können vielleicht zur Erklärung für den wechselnden Ausfall der Resultate beim Kaninchen Einiges beitragen.

In diesen Versuchen folgt nämlich auf eine Periode verringerter Zuckerausscheidung eine solche erhöhter Ausschwemmung. Man kann deshalb zu sicheren Schlüssen nur gelangen, wenn man den Harn der einzelnen Stunden getrennt untersucht. Dasselbe gilt natürlich auch für die Blutzuckerbestimmungen, und da Richter den Zuckergehalt des Blutes stets ein wenig, in einem Falle sogar bedeutend erhöht fand (0,24 Proc.), so lässt sich der Verdacht nicht abweisen, dass die Cantharidinglycosurie, wie alle übrigen Glycosurien, mit Ausnahme der nach Phloridzin auftretenden, mit einer Hyperglykämie verbunden ist.

Im Gegensatz zu der Lehre von der erhöhten Durchlässigkeit geschädigter Nieren für Zucker, welche wir nach dem Voraufgegangenen als eine noch völlig offene Frage betrachten müssen, ist die Thatsache experimentell sicher gestellt, dass geschädigte Nieren den Zucker zurückhalten und ein Anwachsen

[1]) Deutsche med. Wochenschrift 1899, Nr. 51. — [2]) Müller, Therapeut. Monatshefte 1891, S. 276.

Digitized by Google

des Blutzuckers herbeiführen können. Die Versuche Schupfer's mit einseitiger Nierenschädigung machten diese Thatsache wahrscheinlich, Versuche von Richter über Diuretin-Glycosurie an Thieren mit krankhaft veränderten Nieren und die von ihm citirten Versuche von Achard und Baylac sprechen dafür[1]), und unsere in dieser Arbeit mitgetheilten Resultate haben sie erwiesen.

Auch in der klinischen Litteratur liegen zwei Fälle vor, welche unsere experimentellen Resultate bestätigen. Lépine[2]) fand bei einer im Coma eingelieferten Frau mit schwerer Nephritis, von der anamnestisch bekannt war, dass sie an Diabetes litt, 1,6 Proc. Zucker im Blut. Harn war nicht zu erhalten.

Achard beobachtete bei einem Diabetiker, bei welchem mit dem Erscheinen von Eiweiss der Zucker verschwand, einen Blutzuckergehalt von 0,51 Proc. Bei der Autopsie fanden sich schwere Nierenveränderungen, die wohl zum Theil längere, zum Theil kürzere Zeit bestanden.

Auf den Einwand von dem Darniederliegen der oxydativen Kräfte des Organismus, welchen Richter gegen die Beweiskraft der angeführten Beobachtungen erhebt, sind wir schon weiter oben eingegangen. Wir halten ihn nicht für genügend begründet.

Bisher lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob dies von uns bei nephritischen Hunden mit Pankreasdiabetes beobachtete Ansteigen des Blutzuckers, wenigstens für gewisse Nierenschädigungen, auch beim Menschen die Regel ist. Dazu fehlt eine ausreichende Zahl von Blutzuckerbestimmungen bei solchen Patienten. Ganz besonders scheinen uns solche Untersuchungen erwünscht bei in der Entwickelung begriffenem Coma diabeticum, bei welchem Aldehoff ausnahmslos Cylinder in Massen fand.

Vielleicht ist es kein Zufall, dass die höchsten Blutzuckerwerthe, welche Naunyn[3]) verzeichnet, 0,7 Proc. und 0,57 Proc., von Patienten stammen, bei welchen intra vitam hohe Eiweissausscheidung, bezw. im zweiten Falle nephritische Abscesse notirt sind.

---

[1]) Revue de médecine 1897; citirt nach Richter. — [2]) Société médicale des hôpitaux, 2. Januar 1898; citirt nach Richter. — [3]) Der Diabetes mellitus. Wien 1898, S. 150.

Digitized by Google

Weitere Blutzuckerbestimmungen in schweren Fällen von Diabetes, bei welchen mit dem Auftreten der Albuminurie der Zuckergehalt des Harns zurückgeht, sind auch deshalb erforderlich, um zu entscheiden, wie weit „kachektische" Zustände — abgesehen von der veränderten Nahrungsaufnahme und Resorption — die wesentliche Aeusserung der diabetischen Stoffwechselstörung, die Hyperglykämie, beeinflussen können.

Naunyn[1]) hebt ausdrücklich hervor, dass es sich bei dem kachektischen Versiegen der Glycosurie nicht um ein Nierenphänomen handelt. Er stützt sich dabei auf die oben angeführten Versuche von Hédon und Minkowski, die bei kachektischen Hunden mit Pankreasdiabetes den Blutzucker nicht vermehrt fanden. Aus unserer Besprechung dieser beiden Versuche im zweiten Theile unserer Abhandlung ergiebt sich, dass dieselben nicht beweiskräftig genug sind, um die gewichtige Aeusserung Naunyn's hinlänglich zu unterstützen. Es muss also auch diese Frage von Neuem an geeignetem klinischen Material geprüft werden.

Man wende uns nicht ein, dass Blutentziehungen in den bezeichneten Fällen von Diabetes ein unberechtigter Eingriff seien; denn es handelt sich dabei nicht nur um die Entscheidung eines theoretisch wichtigen Problems, sondern auch um die Indicationsstellung für die Ernährungstherapie.

Es muss nach allen unseren Erörterungen noch als eine offene Frage betrachtet werden, ob die von allen Autoren — einschliesslich Schupfer's — zugestandene Toleranz von kachektischen Diabetikern gegenüber den Kohlehydraten in Wirklichkeit besteht, oder ob sie nur eine scheinbare ist. Dass solche Kranken Kohlehydrate aufnehmen können, ohne dass sich der Harnzucker vermehrt, steht fest. Aber wie weit dabei ein Ansteigen des Blutzuckers stattfindet, ist kaum in einem Falle exact geprüft, noch viel weniger sicher entschieden. Die Möglichkeit ist keineswegs ausgeschlossen, dass in den bezeichneten Fällen eine zu laxe Diät Schaden anrichten kann. —

Wir hoffen in diesem letzten Abschnitte gezeigt zu haben, dass aus unseren Versuchsresultaten am Hunde sowie aus der

[1]) Ebenda S. 143.

Digitized by Google

kritischen Besprechung der Literatur sich für den Kliniker eine Reihe von neuen Gesichtspunkten in der Betrachtung der Fälle ergeben, in welchen das Hinzutreten einer Nierenveränderung den Verlauf eines Diabetes beeinflusst. Inwieweit dieselben im Stande sind, in dieses dunkle Gebiet Licht zu bringen, müssen exacte Untersuchungen an einem reichhaltigen klinischen Material entscheiden.

Königsberg i. Pr., 23. März 1901.

Digitized by Google

AUS DEM KÖNIGLICHEN HYGIENISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT KÖNIGSBERG IN PR.

SIND IN FILTRATEN VON STREPTOCOCCEN-BOUILLONCULTUREN TOXISCHE ODER IMMUNISIRENDE SUBSTANZEN NACHWEISBAR?

VON

DR. PAUL HILBERT,
PRIVATDOCENT.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die Entdeckung, dass gewisse pathogene Bacterien, wie die Diphtherie- und Tetanusbacillen, Gifte, sogenannte Toxine, in den Culturflüssigkeiten sowohl, wie auch im inficirten Körper erzeugen, hat in theoretischer und praktischer Beziehung die grösste Bedeutung gewonnen; theoretisch, indem dadurch das Verständniss für die Wirkung dieser in ihrem Vorkommen auf die inficirten Körpergegenden beschränkten Krankheitserreger angebahnt wurde; praktisch, da hiermit die Aussicht sich eröffnete, durch Einverleibung von Gegengiften eine rationelle Behandlung der bezüglichen Krankheiten zu ermöglichen, eine Hoffnung, die sich bei der Diphtherie bereits in der glänzendsten Weise bestätigt hat, während bei den anderen hierher gehörigen Infectionskrankheiten die Erfolge bisher noch hinter den Erwartungen zurückbleiben. Jedenfalls lag es nahe, auch bei den anderen pathogenen Bacterien auf Toxine zu fahnden, um so mehr, als viele Symptome im Verlaufe der durch Bacterien bedingten Krankheiten durch die vermutheten Giftstoffe ihre natürlichste und zwangloseste Erklärung zu finden scheinen.

So hat denn auch bereits eine grosse Anzahl von Autoren sich mit Untersuchungen über die Toxine der Streptococcen beschäftigt. Als der erste ist hier wohl Brieger[1]) zu nennen, welcher bei seinen Studien über Ptomaïne auch Bouillonculturen von Streptococcen verarbeitete, aus denselben aber nur Trimethylamin darstellen konnte. Er kommt zu dem Schluss, dass Streptococcen kein Toxin, sondern einfache Ammoniakbasen erzeugen, welche möglicher Weise in statu nascendi entzündungserregend wirken. Nach einer Angabe von Widal[2]) hat Chantemesse als

[1]) Berliner klin. Wochenschrift 1886. — [2]) Artikel Streptococcie in Traité de médecine von Brouardel, Gilbert und Girode, Bd. I, 1895, p. 530.

Digitized by Google

der erste Experimente über die Toxicität von Streptococcenculturen für Kaninchen angestellt und dabei „des qualités pyrétogènes“ gefunden. Manfredi und Traversa[1]) versuchten mit keimfreien Filtraten von Streptococcenbouillonculturen Thiere zu vergiften und erhielten bei Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen theils convulsivische, theils paralytische Erscheinungen.

Pawlowsky[2]) injicirte durch Chamberland'sche resp. Pasteur'sche Filter filtrirte vier- bis achttägige Streptococcenbouillonculturen Meerschweinchen in Dosen von 15 bis 20 ccm in das Peritoneum. Die Injectionen wurden von den Thieren gut vertragen und übten keine entzündliche Wirkung auf die Bauchhöhle aus. Roger[3]) dagegen fand die Filtrate von einige Wochen alten Bouillonculturen des Streptococcus erysipelatis, die zur Vermeidung einer eventuellen Oxydation der sich bildenden Substanzen mit einer Schicht Olivenöl bedeckt waren, in Dosen von 13,2 ccm pro Kilogramm für Kaninchen von der Blutbahn giftig. Durch Alkohol war die toxische Substanz fällbar, in Wasser löslich, durch Hitze wurde sie zerstört. Brieger und Wassermann[4]) constatirten, dass der bluthaltige Urin eines mit hämorrhagischer Nephritis complicirten ausgebreiteten Erysipels in Gaben von 0,2 ccm intraperitoneal Mäuse und der Alkoholniederschlag desselben, nach Lösung in physiologischer Kochsalzlösung und gründlicher Dialyse auf die Menge des ursprünglich verarbeiteten Urins verdünnt, in Dosen von 2,0 ccm intraperitoneal Meerschweinchen innerhalb zweier Tage tödtete. Während des Schwindens der Nephritis in der Reconvalescenz wurde der Urin giftfrei.

Sieber-Schoumoff[5]) isolirte aus Streptococcenculturen eine Toxalbumose, welche je nach der Grösse der verimpften Dosen entweder Temperatursteigerung um 1 bis 2° oder Temperatur-

---

[1]) Sull' azione fisiologica e tossica dei prodotti di coltura dello streptococco dell' erisipela. Giornale internaz. della Scienza med. X, 1888. Ref. in Baumgarten's Jahresbericht, Bd. IV, S. 26. — [2]) Zur Lehre von der Aetiologie, der Entstehungsweise und den Formen der acuten Peritonitis. Virchow's Archiv, Bd. 117, 1889. — [3]) Action des produits solubles du streptococcus de l'érysipèle. Comptes rendus de la société de Biologie 1891. Ref. in Baumgarten's Jahresbericht, VII, S. 25. — [4]) Beobachtungen über das Auftreten von Toxalbuminen beim Menschen. Charité-Annalen, Bd. XVII, 1892. — [5]) Citirt nach Widal, l. c.

Digitized by Google

abfall und den Tod bewirkte. Minoroff[1]) prüfte die Angaben Roger's nach und constatirte, dass die Streptococcenculturen ihre giftigen Eigenschaften sowohl nach Filtration und Erhitzen auf 100° für eine Stunde, wie auch nach Erhitzen auf 120° für 20 Minuten ohne Filtration behalten. Die Injection davon ruft bereits nach 24 Stunden Fieber, Verlust des Appetits, Durchfall hervor, welche entweder verschwinden oder zum Tode führen, je nach der Dosis und der Widerstandsfähigkeit der Thiere.

Marmoreck[2]) hebt mehrfach hervor, dass die aus Streptococcenbouillonculturen durch Filtration erhaltenen Toxine wenig wirksam sind. Von einer drei Monate im Brütschrank gehaltenen Cultur seines hochvirulenten Streptococcus auf Ascitesbouillon genügte jedoch 1 ccm des Filtrates, um Kaninchen von 2 kg in drei bis vier Tagen zu tödten. Van der Velde[3]) sah nach Injection von filtrirten Streptococcenculturen bei Kaninchen Abmagerung, gefolgt von Kachexie und dem Tode, auftreten.

Friedrich[4]) studirte in Nachprüfung der Coley'schen Angaben über die Anwendung von Bacterientoxinen zur Behandlung maligner Geschwülste die Wirkung von Streptococcentoxinen auf den Menschen. Auf Einspritzung von 10 Tage alter, eine Stunde auf 55° erwärmter Streptococcenbouilloncultur erfolgte nach vier Stunden Temperaturanstieg, der nach 12 Stunden das Maximum von 40° erreichte und langsam abfiel. Von einer anderen Streptococcencultur hatten selbst Injectionen von 10 ccm keine Temperatursteigerung zur Folge, obgleich die Streptococcen für Thiere sehr virulent waren. Die Wirkung der Filtrate war analog, nur geringer.

de Giaxa und Pane[5]) konnten in Streptococcenculturen,

---

[1]) Immunisation des lapins contre le streptocoque et traitement de la septicémie streptoc. par le sérum des animaux immunisés. Archives de médecine expérim. et d'anatomie patholog. I. série, t. 5, 1893. — [2]) Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Annales de l'institut Pasteur, IX, 1895. — [3]) Contribution à l'immunisation des lapins contre le staphylocoque et le streptocoque pyogène. Annales de l'institut Pasteur, X, 1896. — [4]) Beobachtungen über die Wirkung von subcutan einverleibten Streptococcen und Saprophytentoxinen auf den menschlichen Organismus, insbesondere auf die Körpertemperatur. Berliner klin. Wochenschr. 1895. — [5]) Contributo alle cognizioni sulla immunizazione dei conigli contro la infezione da streptococco. Rif. med., XII, 1896. Ref. Baumgarten's Jahresbericht, XII, S. 23.

Digitized by Google

ob frisch, ob alt, in Hitze, durch Absterben oder durch Carbolsäure sterilisirt, nie eine irgend ins Gewicht fallende freie oder gebundene Toxinbildung nachweisen. Ein 1820 g schweres Kaninchen, dem binnen zwei Minuten 227 ccm einer 37 Tage alten Streptococcencultur in die Randvene des Ohres eingespritzt wurden, ertrug Alles vorzüglich und nahm sogar noch an Gewicht zu.

Aronson's[1]) Versuche, ein wirksames Toxin zu erzeugen, blieben ebenfalls ergebnisslos; Filtrate selbst der virulentesten Streptococcen bewirkten bei subcutaner Verimpfung höchstens mässige Infiltrate, hatten aber meist gar keinen Effect.

Zu anderen Resultaten gelangte Laitinen[2]) unter Homén's Leitung. Allerdings erwähnen auch diese Autoren, dass Filtrate selbst hochvirulenter Streptococcen nur schwache toxische Wirkung haben. Ihr Bestreben war deshalb darauf gerichtet, die Toxine zu concentriren. Sie folgen hierin Marmier, welcher nach einem bei ihnen ohne nähere Angabe sich findenden Citat im Jahre 1895 zu diesem Zwecke Bouillonculturen mit Ammonsulfat ausfällte und dabei eine Substanz erhielt, von der 0,04 ccm Kaninchen tödteten.

Laitinen züchtete die Streptococcen in Bouillon mit 3 Proc. Pepton, 2 Proc. Glycerin und 0,3 Proc. Kochsalzgehalt und benutzt zum Ausfällen sowohl Ammonsulfat als auch Amylalkohol oder auch Beides zusammen, doch erzielte er bei letzterem Vorgehen keine stärkeren Gifte.

Der durch Ammonsulfat erhaltene Niederschlag (von einem Liter Bouillon mehrere Gramm) wurde durch Pergamentpapier dialysirt, in 0,5 Proc. Kochsalzlösung aufgelöst, filtrirt und durch Erhitzen auf 64 bis 70° C. resp. Zusatz von 0,3 Proc. Kresol sterilisirt. 0,45 g der Fällung tödteten Kaninchen subcutan injicirt am dritten Tage, 0,14 intraperitoneal in der folgenden Nacht, 0,016 in den Nerv. ischiadicus nach 19 Tagen, 0,016 in das Rückenmark nach 2 Tagen, 0,0016 in das Gehirn nach 3 Stunden.

[1]) Ueber Streptococcenserum. Berliner klin. Wochenschr. 1896. — [2]) Laitinen: Ueber Streptococcentoxin und dessen Wirkung auf das Nervensystem. Centralblatt für allgemeine Pathologie u. pathol. Anatomie 1896. Homén u. Laitinen: Die Wirkung der Streptococcen und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat. und zur allgemeinen Pathologie, XXV, 1899.

Digitized by Google

Nach Zusatz von 80 bis 100 ccm Amylalkohol zu 1 Liter Streptococcenbouillon setzt sich oben eine grauweisse, dickflüssige, emulsionsähnliche Schicht ab, welche abgenommen wird und nach Verdunsten des Amylalkohols etwa 1 g zäher, brauner Masse zurücklässt. Hiervon tödten 0,02 ccm intraperitoneal injicirt Kaninchen nach 10 Tagen, 0,08 ccm nach 13 Tagen, 0,04 ccm nach 8 Tagen, 0,01 ccm in den Nerv. ischiadicus am nächsten Tage, 0,05 ccm ebendaselbst in derselben Zeit, 0,025 ccm ebendaselbst in 17 Tagen. Controlimpfungen mit Kochsalz-Glycerin-Peptonlösungen machten fast gar keinen Effect, höchstens beschränkte Veränderungen im Nerven.

Das erste Heft des 25. Bandes von Ziegler's Beiträgen ist von den sehr sorgfältigen und ausführlichen Arbeiten Homén's und seiner Schüler über die Wirkung der Streptococcen und ihrer Toxine auf die verschiedenen Organe des Körpers ausgefüllt. Für die uns beschäftigende Frage ist es nicht uninteressant, wie mit dem Fortschreiten der Arbeiten die Berichte über die Wirksamkeit des Streptococcentoxins lauer werden. Die oben wiedergegebenen Angaben sind der ersten, bereits citirten Arbeit von Homén und Laitinen entnommen. Bereits in der zweiten Arbeit bemerkt Björksten (Die Wirkung der Streptococcen und ihrer Toxine auf die Leber), dass es ihm oft nicht gelang, aus den Culturen genügend starke Toxine herzustellen, weshalb er hauptsächlich ein von Dr. Laitinen hergestelltes Toxin benutzte, ferner dass die Toxinlösungen hinsichtlich ihrer Toxicität in weitem Umfange schwankten. Allerdings erblickt er hierin gerade einen Beweis für die bacterielle Herkunft des Giftstoffes, denn „wäre der toxische Stoff in diesen Lösungen nicht durch Bacterien producirt, so müsste man wohl bei der von uns angewandten Zubereitungsweise auf ein constanteres Vorkommen desselben rechnen können, während der eben erwähnte Wechsel leicht auf die variirenden vitalen Processe der Bacterien zurückgeführt werden kann". Dem dritten Autor, Silfvast (Die Wirkung der Streptococcen und ihrer Toxine auf die Lungen) ist es trotz wiederholter Versuche nur zweimal gelungen, eine kleine Quantität wirksamen Toxins zu erhalten, von dem 0,5 ccm, gelöst in die Ohrvene injicirt, Kaninchen in 4 Tagen tödteten. Der vierte Autor, Tallquist (Ueber die Einwirkung der Streptococcen und

Digitized by Google

ihrer Toxine auf den Herzmuskel), hat den toxischen Theil seiner Arbeit nur sehr unvollständig ausführen können, „hauptsächlich deshalb, weil es nicht immer gelang, mittelst der befolgten Methode ein wirksames Toxin darzustellen".

Schenk[1]) vermochte sowohl in Organen an Streptococcensepsis eingegangener Thiere, wie in Filtraten von Bouilloncultur Toxine nachzuweisen. Von dem Filtrat einer 10tägigen Bouilloncultur des Streptococcus Marmorek tödteten 0,5 bis 2,0 ccm bei intraperitonealer Injection weisse Mäuse nach 8 bis 15 Stunden, von dem der 12tägigen Cultur eines aus einer Phlegmone gezüchteten Streptococcus 1,0 bis 3,0 ccm in 2 bis 14 Stunden, während 5,0 ccm Kaninchen intraperitoneal injicirt keine Wirkung ausübten. Ein Versuch, nach Laitinen's Methode die Toxine durch Ammonsulfat auszufällen, führte zu im Wesentlichen negativen Ergebnissen.

Baginsky und Sommerfeld[2]) endlich berichten über bei Scharlach gefundene Streptococcen, denen sie eine specifische Seite nicht abgewinnen konnten, deren Filtrate aber eine ziemlich hohe Giftigkeit besassen, so dass Injectionen von 5 ccm starke Thiere (vermuthlich Kaninchen) innerhalb 24 Stunden tödteten. Die Giftwirkung wurde durch Kochen nicht zerstört.

Kurz erwähnen möchte ich noch, dass Raczynski[3]) den Einfluss der Streptococcentoxine auf den Kreislauf in der Weise studirte, dass er Kaninchen ca. 1,0 ccm 24stündiger Bouilloncultur theils als solche, theils nach vorhergegangener Filtration durch Chamberland'sche Thonkerzen in die Ohren spritzte. Er constatirte in beiden Fällen gleichmässig eine Beeinflussung des vasomotorischen Centrums, welches nach einem vorangehenden Stadium erhöhter, in den Zustand herabgesetzter Erregbarkeit verfällt, und erblickt hierin eine Wirkung der Toxine, ohne allerdings einen weiteren Beweis für diese Annahme zu erbringen.

Nicht streng hierher gehörend, weil nicht von reinen Strepto-

---

[1]) Ueber Streptococcenserum und über Streptococcentoxin. Wiener klin. Wochenschr. 1897. — [2]) Ueber einen constanten Bacterienbefund bei Scharlach. Berliner klin. Wochenschr. 1900. — [3]) Ueber den Einfluss der Toxine von Streptococcus pyogenes und bact. col. commune auf den Kreislauf. Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. 58, 1897.

Digitized by Google

coccenculturen, sondern von Mischculturen resp. deren Toxinen handelnd, sind die Arbeiten von Claude und Parascandolo.

Claude[1]) impfte eine Reihe von Meerschweinchen mit dem Filtrat einer 3 Wochen alten Mischcultur von Strepto- und Staphylococcen; zwei erkrankten und starben nach 17 resp. 18 Tagen an acuter Myelitis, während die Mehrzahl keine Lähmungen zeigte.

Parascandolo[2]) säte in Zuckerbouillon gleichzeitig virulente Staphylococcus aureus, albus, citreus und Streptococcus pyogenes ein. Die Reaction der Bouillon wurde analog wie bei Diphtherie zunächst sauer, sodann alkalisch. Die Filtrate zeigten von Tag zu Tag zunehmenden Toxingehalt, derart, dass

1,0 ccm	24stünd.	Culturfiltrates	Thiere	nach	7 Tagen	tödtete,
0,5 „	13tägigen	„	„	„	3 „	tödteten,
0,2 „	32 „	„	„	„	28 Stunden	tödteten,
0,1 „	47—60tägig.	„	„	„	10—24 Stunden	tödtete.

Wir sehen also, dass die Resultate der verschiedenen Forscher erheblich von einander abweichen. Brieger, Pawlowsky, de Giaxa und Pane, Aronson gelang der Nachweis von Giftstoffen in den filtrirten Bouillonculturen von Streptococcen nicht, Chantemesse, Manfredi und Traversa, Roger, Sieber-Schoumoff, Minoroff, Marmorek, Schenk, Baginsky und Sommerfeld fanden sie bald in stärkerem, bald in geringerem Grade giftig; Marmier und Laitinen erhielten durch Ausfällen von Bouillonculturen mit Ammonsulfat und Amylalkohol ein concentrirtes Streptococcentoxin, während Björksten, Silfvast, Tallquist und besonders Schenk auf diesem Wege zu unsicheren und schwankenden Resultaten gelangten. Parascandolo endlich traf in Mischculturen von Strepto- und Staphylococcen eine von Tag zu Tag steigende Giftproduction an, welche mit Veränderung der Reaction der Bouillon analog der in Diphtherieculturen beobachteten einherging.

---

[1]) Myélites aiguës par toxines strepto-staphylococc. Comptes rendus de la société de Biologie 1896. — [2]) Expériences sérothérapeutiques contre les infections par les microbes pyogènes et contre l'érysipèle. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie patholog. I. série, VIII, 1896.

Digitized by Google

Bei dieser Unsicherheit der Ergebnisse erschien es mir wünschenswerth, die Frage der Toxinbildung in Bouilloncultureu an Streptococcen verschiedener Herkunft nachzuprüfen. Benutzt wurden nur solche Stämme, die eine erhebliche Virulenz für weisse Mäuse aufwiesen. In Bouillon bildeten dieselben mittellange bis lange Ketten und zeigten im Uebrigen in cultureller Beziehung das charakteristische Verhalten. Der eine (Str. L.) stammte von den gesunden Tonsillen eines Knaben, zwei weitere (Str. 25 und 41) von nicht diphtherischen acuten Mandelentzündungen, von deren Belag Proben, mittelst sterilen Wattebausches entnommen, dem hygienischen Institute zur Untersuchung eingeliefert waren, einer (Str. Eiter) war aus dem Eiter eines operativ entfernten Pyosalpinx gezüchtet und einer (Str. Sym.) aus dem Nasensecret eines Erysipelkranken gewonnen; in diesem Falle hatte das Erysipel mit einer acuten erysipelatösen Entzündung der Nasenschleimhaut begonnen, sich von dort auf das Gesicht und alsdann auf den grössten Theil des Körpers ausgebreitet. Der klinische Verlauf war ein ungewöhnlich schwerer, erst nach fast zweimonatlichem Krankenlager trat Genesung ein. Die Culturen von dem Nasensecret waren unmittelbar vor Ausbruch des Gesichtserysipels angelegt, die erhaltenen sehr virulenten Streptococcen demnach wohl als die Erreger des Erysipels anzusehen.

Die Untersuchungen mit den angeführten Streptococcen sind bereits im Jahre 1899 ausgeführt, zur Ergänzung wurden mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Baginsky und Sommerfeld im verflossenen Jahre noch einige von Scharlachanginen gewonnene Streptococcen herangezogen.

Das Alter der auf Toxingehalt geprüften Culturen schwankte zwischen 3 und 83 Tagen; die Bouillon (zumeist gewöhnliche Nährbouillon, in einigen Versuchen solche mit 3 Proc. Pepton und 2 Proc. Traubenzuckerzusatz, letztere kurzweg als Zuckerbouillon bezeichnet) wurde in der Regel durch Chamberland'sche resp. Reichel'sche Thonzellen filtrirt, einige Male auch nur die oberen, klaren Schichten abpipettirt, vor der Injection dieselbe jedoch stets auf Keimfreiheit durch Ausstrich auf Agar oder Aussäen in Bouillon geprüft.

Für einige Versuche benutzte ich auf dem Wasserbade ein-

Digitized by Google

geengtes Filtrat; schliesslich habe ich auch in einigen Fällen, um ein längeres Wachsthum der in Bouillon oft verhältnissmässig rasch absterbenden Streptococcen und damit eventuell eine vermehrte Toxinbildung zu ermöglichen, das saure Filtrat durch Zusatz von Sodalösung wieder alkalisch gemacht, nochmals mit Streptococcen geimpft und dann längere Zeit im Brütschrank belassen, bevor es von Neuem filtrirt und zu Injectionen verwendet wurde.

Von dem Versuche einer Concentration der eventuellen Giftstoffe durch chemische Proceduren, etwa nach dem Vorgange von Marmier oder Laitinen, nahm ich Abstand, da dies Vorgehen mir zu eingreifend erschien, auch die Gefahr, dabei giftige Kunstproducte an Stelle der erwarteten Toxine zu erhalten, bei der gänzlichen Unkenntniss, in der wir uns bezüglich der chemischen Natur der Bacteriengifte vor der Hand noch befinden, nicht auszuschliessen war.

Zur Prüfung der Toxicität fanden vorwiegend weisse Mäuse Verwendung, hauptsächlich in Rücksicht auf ihre grosse und sehr constante Empfänglichkeit gegenüber lebenden Streptococcen. Versuche mit Kaninchen, die bekanntlich durchaus nicht so sicher auf die Infection reagiren wie Mäuse, sind nur spärlich in Ergänzung der ersteren ausgeführt. Die Injectionen erfolgten in die Bauchhöhle der weissen Mäuse, die auf einmal eingespritzten Mengen schwankten zwischen 0,4 und 5,0 ccm. Um ein Auslaufen der Flüssigkeit durch den Stichcanal nach Entfernung der Canüle zu verhindern, erwies es sich, zumal nach Verabreichung der grösseren Mengen, als nützlich, den Stichcanal durch eine Arterienklemme für kurze Zeit zu verschliessen, bis die Resorption, die immer anscheinend rasch von Statten ging, in die Wege geleitet war.

Die Resultate der Versuche an weissen Mäusen sind in umstehender Tabelle I zusammengestellt.

Es wurden an 29 Thieren insgesammt 96 intraperitoneale Injectionen ausgeführt. 20 Thiere vertrugen dieselben anstandslos und zeigten keinerlei krankhafte Erscheinungen, 9 starben (Nr. 5, 7, 8, 9, 10, 24, 25, 26, 28), davon 4 nach einmaliger, 5 nach wiederholten Einspritzungen. Hiervon scheidet eins aus (Nr. 5), welches die ersten beiden Einspritzungen reactionslos

Digitized by Google

Tabelle I. Prüfung von Streptococcenfiltraten ver-

Nr. des Versuchs	Bezeichnung und Herkunft der Streptococcen	Virulenz für weisse Mäuse	Alter der Cultur am Versuchstage	Angabe ob durch Chamberland filtrirt oder keimfrei abgegossen
1.	Str. L. von gesunden Tonsillen	0,2 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödten in $1^1/_2$ Tagen	60 Tage	filtrirt
2.	desgl.	desgl.	60 „	„
3.	Str. 25 von Angina	0,2 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödten nach 1 Tage	3 „	„
4	desgl.	desgl.	10 „	„
5.	Str. 41 von nicht diphtherischer Angina mit Belag	0,4 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödten nach 2 Tagen	12 „	„
6.	desgl.	desgl.	21 „	„
7.	desgl.	desgl.	21 „	„
8. 9.	Str. Eiter aus Eiter gezüchtet	0,2 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödten nach 1 Tage, 0,0025 davon nach $2^1/_2$ Tagen	25 „	„
10.	desgl.	desgl.	25 „	„

Digitized by Google

schiedener Herkunft auf Anwesenheit von Toxinen.

Datum des Versuchs (im Jahre 1899)	Quantum der weissen Mäusen intraperitoneal injicirten Bouillon	Erfolg	Bemerkungen
23. Januar	0,4 ccm	gesund geblieben	
2. Februar	0,5 „	„ „	
4. „	1,0 „	„ „	
8. „	1,5 „	„ „	
10. „	3,0 „	„ „	
13. „	3,0 „	„ „	
15. „	3,0 „	„ „	
6. März	2,9 „	bleibt gesund	
7. „	1,5 „	„ „	
8. „	1,5 ccm des im Wasserbad auf $^1/_5$ eingedickten Filtrates	stirbt sofort unter Krämpfen	Die Section ergiebt als Ursache des Todes Verblutung aus einem verletzten grösseren Gefässe in die Bauchhöhle.
15. „	2,0 ccm	bleibt gesund	
16. „	3,5 „	„ „	
20. „	5,0 „	„ „	
20. „	5,0 „	„ „	
24. „	4,0 ccm des im Wasserbad auf $^1/_3$ eingedickten Filtrates.	„ „ erscheint aber etwas abgemagert	
28. „	4,0 ccm des eingedickten Fitrates	† bald nach Injection	Section ergiebt keine Verletzungen.
24. „	2,0 ccm des auf die Hälfte eingedickten Filtrates	† 25. März	Section ergiebt keine Verletzungen. Das Thier war noch sehr jung und klein. Ein am selben Tage mit einem ebenso kleinen Thiere desselben Wurfs ausgeführter zweiter Versuch führte zu demselben Resultate.
25. „	1,0 ccm des auf die Hälfte eingedickten Filtrates.	bleibt gesund	
27. „	2,0 ccm des eingedickten Filtrates	† 27. März Nachmittags	Section ergiebt keine Verletzungen; das Thier war ebenfalls sehr klein.

Digitized by Google

Nr. des Versuchs	Bezeichnung und Herkunft der Streptococcen	Virulenz für weisse Mäuse	Alter der Cultur am Versuchstage	Angabe ob durch Chamberland filtrirt oder keimfrei abgegossen
11. 12. 13.	Str. Eiter aus Eiter gezüchtet	0,2 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödten nach 1 Tage, 0,0025 ccm davon nach $2^1/_2$ Tagen	23 Tage	filtrirt
14. 15. 16.	desgl.	desgl.	31 „	„
17. 18. 19.	Str. Sym. (aus Nasensecret eines an Erysipelas faciei Leidenden gezüchtet)	0,0001 ccm 24stündiger Bouilloncultur tödtet nach 2 Tagen	13 „	„
18. 19. 19.				
20.	desgl.	desgl.	46 „	unfiltrirt steril abgegossen
21.	desgl.	desgl.	46 „	desgl.
22. 23.	desgl.	desgl.	31 „	desgl.

Digitized by Google

Datum des Versuchs (im Jahre 1899)	Quantum der weissen Mäusen intraperitoneal injicirten Bouillon	Erfolg	Bemerkungen
18. Mai	1,0 ccm	bleibt gesund	Drei Thiere wurden gleichzeitig in derselben Weise behandelt.
19. „	2,0 „	„ „	
20. „	2,0 „	„ „	
22. „	2,0 „	„ „	
27. „	2,0 „	„ „	Drei Thiere wurden gleichzeitig in derselben Weise behandelt.
29. „	2,0 „	„ „	
31. „	2,0 „	„ „	
3. „	1,0 „	bleiben gesund	Versuch 17 wird am 8. Mai beendet, das Thier blieb gesund.
4. „	1,0 „	„ „	
5. „	1,0 „	„ „	Versuch 18 wird am 9. Mai beendet, das Thier bleibt gesund.
6. „	1,0 „	„ „	
8. „	1,0 „	„ „	Gleichzeitig mit den Versuchen 17, 18, 19 wurden drei Controlmäuse mit intraperitonealen Injectionen gleicher Mengen gewöhnlicher Nährbouillon behandelt.
9. „	1,0 „	„ „	
10. „	1,0 „	bleibt gesund	
12. „	1,0 „	„ „	
13. „	1,0 „	„ „	
15. „	1,0 „	„ „	
17. „	1,0 „	„ „	Die 17 und 18 entsprechenden vertrugen die Einspritzungen ohne Schaden und konnten daher als Controlthiere bei den Versuchen 12 und 13 der Tabelle II verwandt werden.
20. „	2,0 „	„ „	
22. „	2,0 „	„ „	
28. „	2,0 „	„ „	Das zu 19 correspondirende starb am 19. Mai, nachdem es insgesammt 11 ccm erhalten hatte. Die Section ergab entzündliche Veränderungen in Bauchwand und Peritoneum.
15. Juni	1,0 „	„ „	
16. „	1,0 „	„ „	
17. „	1,5 „	„ „	
21. „	1,3 „	„ „	
22. „	1,0 „	„ „	
23. „	1,0 „	„ „	
15. „	1,5 „	bleiben gesund	Versuch 22 und 23 unterscheiden sich dadurch, dass bei 22 die Streptococcen in gewöhnlicher Bouillon, bei 23 in solcher mit Gehalt von 3 Proc. Pepton und 2 Proc. Traubenzucker gezüchtet waren.
17. „	1,5 „	„ „	
18. „	1,5 „	„ „	
19. „	1,5 „	„ „	
21. „	1.5 „	„ „	
22. „	1,5 „	„ „	

Digitized by Google

Nr. des Versuchs	Bezeichnung und Herkunft der Streptococcen	Virulenz für weisse Mäuse	Alter der Cultur am Versuchstage	Angabe ob durch Chamberland filtrirt oder keimfrei abgegossen
24.	Str. Sym. (aus Nasensecret eines an Erysipelas faciei Leidenden gezüchtet)	0,0001 ccm 24 stündiger Bouilloncultur tödtet nach 2 Tagen	83 Tage	filtrirt
25.	desgl.	desgl.	83 „	„
26.	desgl.	desgl.	83 „	„
27.	desgl.	desgl.	83 „	„
28.	desgl.	desgl.	83 „	„
29.	desgl.	desgl.	31 „	unfiltrirt steri abgegossen

überstanden hatte und sofort nach der dritten einging, wie die Section lehrte, in Folge der Verletzung eines Gefässes. Von den restirenden 8 betreffen 4 (Nr. 7, 8, 9, 10) Thiere, bei denen auf dem Wasserbade eingedicktes Filtrat verwendet war. Nr. 7 hatte eine erste Injection von 5 ccm nicht eingedickten Filtrates gut ertragen, nach der zweiten Injection von 4 ccm auf ein Drittel ihres Volumens eingedickter Bouillon blieb es zwar noch am Leben, erschien jedoch krank und magerte ab; die dritte von

Digitized by Google

Datum des Versuchs (im Jahre 1899)	Quantum der weissen Mäusen intraperitoneal injicirten Bouillon	Erfolg	Bemerkungen
5. September	2,0 ccm	† 5. September Nachmittags	Section ergiebt keine Veränderungen. Die Streptococcen waren hier wie auch in Versuch 25, 26, 27, 28 auf Zuckerbouillon verimpft, 45 Tage im Brütschrank gehalten, sodann durch ein Chamberland'sches Filter filtrirt, das saure Filtrat schwach alkalisch gemacht, nochmals mit Streptococcen geimpft und danach noch 38 Tage im Brütschrank gelassen.
6. „	1,0 „	† 6. September Nachmittags	Section ergiebt keine Veränderungen.
7. „	0,2 „	bleibt gesund	
11. „	0,25 „	„ „	
13. „	0,6 „	„ „	
15. „	1,2 „	† 16. September	Section ergiebt keine Veränderungen.
20. „	1,0 „	bleibt gesund	
22. „	1,0 „	„ „	
20. „	0,15 „	„ „	
22. „	0,1 „	† 27. September	Section ergiebt keine Veränderungen.
20. „	1,0 „	bleibt gesund	
22. „	1,0 „	„ „	

ebenfalls 4 ccm überstand es nicht mehr. Da die Section keine Verletzungen aufwies, war eine Giftwirkung zweifellos die Ursache des Todes, es fragte sich nur, ob ein specifisches Streptococcentoxin dabei betheiligt war. Dies ist wohl auszuschliessen nach dem Ergebniss eines Controlversuches mit ungeimpfter, auf dem Wasserbade in gleicher Weise eingedickter Bouillon, bei welchem das Thier nach wiederholter Injection unter den gleichen Erscheinungen und in annähernd gleicher Zeit starb. Bei den Ver-

Digitized by Google

suchen 8, 9, 10 waren in Ermangelung ausgewachsener Thiere sehr junge kleine Mäuschen benutzt, von denen zwei (8, 9) der ersten Einspritzung von 2 ccm des auf die Hälfte eingedickten Filtrates einer 25 tägigen Cultur erlagen, während das dritte (10) 1 ccm zunächst vertrug, nach 2 ccm aber starb. Nach dem Resultat des eben angeführten Controlversuches und in Berücksichtigung der ausserordentlichen Zartheit der Thierchen, die sie zur Anstellung von eingreifenden Experimenten ungeeignet machte, dürfen wir aber auch in diesen Fällen wohl kaum eine Streptococcentoxinwirkung erblicken. Eine solche Annahme hätte um so weniger Wahrscheinlichkeit für sich, als nach anderweitigen Erfahrungen Bacterientoxine durch stärkere Erhitzung, wie sie ja bei dem Eindampfen auf dem Wasserbade nicht zu vermeiden ist, zerstört werden.

Es bleiben somit als positive Ergebnisse nur die der Versuche 24, 25, 26, 28 übrig. Bei diesen ist Traubenzuckerbouillon mit erhöhtem Peptongehalt, ein nach Angabe verschiedener Autoren für Streptococcen besonders günstiger Nährboden, verwandt, welche nach der erstmaligen Impfung 45 Tage im Brütschrank gestanden hatte, sodann filtrirt, alkalisch gemacht, nochmals geimpft und nach 38 tägigem Aufenthalt im Thermostaten filtrirt war. Nr. 24 und 25 starben bald nach einmaliger Injection von 2 resp. 1 ccm, Nr. 26 vertrug drei Injectionen von 0,2, 0,25 und 0,8 ccm gut und erlag erst der vierten Einspritzung von 1,2 ccm; Nr. 28 endlich ging bereits nach der zweiten Injection von 0,1 ccm ein. Hier scheint also die Nothwendigkeit vorzuliegen, eine Toxinwirkung anzuerkennen; dass aber auch hier dieselbe keine unbedingt constante war, lehrt das Thier in Nr. 27, welches die zweimalige Einverleibung von 1 ccm ohne Reaction überstand.

In den übrigen 20 Versuchen war filtrirte oder keimfrei abgegossene Streptococcenbouillon resp. Zuckerbouillon verschiedensten Alters und in wechselnder Menge zur Verwendung gelangt. Die Injectionen wurden zumeist in kurzen Zwischenräumen wiederholt, in einem Falle (Nr. 19) sogar 14 mal, so dass, wie der Controlversuch zu diesem ergiebt, die Möglichkeit einer durch die unausgesetzten Reizungen bewirkten Entzündung des Peritoneums nahe lag; trotzdem sind alle Thiere am Leben geblieben, haben auch keine Schädigung ihrer Gesundheit davongetragen.

Digitized by Google

An Kaninchen habe ich nur zwei Versuche in dieser Richtung gemacht behufs Nachprüfung der Angaben von Baginsky und Sommerfeld, welche bei Scharlach toxinbildende Streptococcen gefunden haben. Der erste Streptococcus stammte von einem leicht verlaufenden Scharlach mit mässiger Angina ohne Belag, war für weisse Mäuse und Kaninchen nicht virulent, 6 ccm eines 23tägigen Filtrates riefen bei Kaninchen subcutan applicirt keinerlei Wirkung hervor. Die von den entzündeten Tonsillen des zweiten, mittelschweren Scharlachs gezüchteten Streptococcen waren für Mäuse virulent, für Kaninchen nicht, von dem 33tägigen Filtrat vertrug ein Kaninchen in ca. 8tägigen Intervallen subcutane Einspritzungen von 20, 30, 12 ccm, ohne krank zu werden, zeigte nur einen unbedeutenden Gewichtsverlust; eine Maus erhielt 1 ccm intraperitoneal und blieb ebenfalls gesund.

Wir müssen aus vorstehenden Untersuchungen also den Schluss ziehen, dass Filtrate von Bouillonculturen von Streptococcen der verschiedensten Herkunft — gesunde Tonsillen, Anginen, Eiterungen, Erysipel, Scharlachanginen — weder frisch noch alt Giftwirkungen erkennen lassen, dass sie somit auch kein Toxin enthalten. Als einzige Ausnahme sind die nach Filtration alkalisch gemachten und nochmals geimpften Culturen anzuführen, bei denen eine wenn auch nicht ganz constante Giftwirkung sich feststellen liess.

Der naheliegenden Frage, ob in den Streptococcenleibern etwa ein specifisches Toxin enthalten ist, habe ich nur vorübergehend meine Aufmerksamkeit zuwenden können, ohne dabei eindeutige Resultate zu erzielen. Aus der Literatur will ich nur erwähnen, dass es Aronson nicht gelungen ist, aus denselben ein tödtliches Gift zu gewinnen, sie erzeugten bei Kaninchen nach subcutaner Injection nur locale Infiltrate. Ich habe zwei Mäusen den Bodensatz von zwei 45 Tage alten Culturen von Streptococcus Sym. (eine in gewöhnlicher, die zweite in Zuckerbouillon gezüchtet) mit möglichst wenig Bouillon zu einer dicken Aufschwemmung verrührt injicirt, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass die Streptococcen abgestorben waren. Nach der ersten Injection von 1 ccm der Emulsion sahen beide leidend aus, erholten sich aber wieder; nach der zweiten, vier Tage später in

Digitized by Google

gleicher Stärke erfolgenden, verschieden sie am nächsten Tage. Vom Herzblut beider angelegte Culturen blieben steril. Ferner erhielt von dem sterilen, in gleicher Weise aufgeschwemmten Bodensatz einer 33 tägigen Scharlachstreptococcencultur eine Maus 1 ccm intraperitoneal und ein Kaninchen 1,5 ccm subcutan, beide blieben gesund.

Nach dem schwankenden Ergebniss dieser wenigen Versuche ist jedenfalls ein sicherer Schluss auf das Vorhandensein von Toxinen in den Bacterienleibern nicht gestattet.

Um schliesslich zu prüfen, ob, wie Schenk angiebt, in dem Körper an Streptococcensepsis eingegangener Thiere Toxine sich finden, wurden Leber, Milz, Lunge, Herz einer daran eingegangenen Maus im Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben, die Masse durch Reichel'sche Filter geschickt und von dem Filtrat 2 ccm einer Maus intraperitoneal injicirt. Dieselbe blieb gesund. Diesem Versuch kann allerdings keine zwingende Beweiskraft gegen das Vorhandensein von Toxin beigemessen werden, weil es a priori unwahrscheinlich ist, dass in Theilen des Körpers von an Streptococcensepsis eingegangenen Thieren eine genügende Menge Gift enthalten ist, um andere Thiere derselben Art und Grösse zu tödten. Bei einer Wiederholung hätten die Organe einer grösseren Anzahl von Thieren resp. von grösseren Thieren verarbeitet werden müssen, wozu leider das Material fehlte. Immerhin ist das negative Ergebniss bemerkenswerth im Vergleich zu den positiven Resultaten Schenk's, welcher aus einer Leber allein wirksame Toxine erhalten haben will.

Die mit den Filtraten injicirten und überlebenden Thiere habe ich dazu benutzt, um die Frage zu entscheiden, ob durch die Einverleibung von Streptococcenfiltraten eine Immunität gegenüber lebenden Streptococcen erzielt wird, ob also in derselben immunisirende Substanzen enthalten sind. Auch über diesen Punkt divergiren die in der Literatur niedergelegten Ansichten. Roger giebt an, dass durch Erhitzen der Filtrate auf 110° die Toxine in Vaccins umgewandelt werden, deren Injection den Thieren Immunität verleiht. Parascandolo [1]) gelang es,

[1]) Sull' immunità per lo Streptococcus pyogenes e per lo Staphylococcus pyogenes alb. La riforma med. 1894. Ref. im Centralblatt für Bacteriologie, XVIII, 1895.

Digitized by Google

sowohl Kaninchen als auch Meerschweinchen durch successive Injectionen filtrirter Culturen von steigendem Alter (1 bis 40 Tagen) und daher zunehmendem bis höchstem Toxingehalt gegen die Infection mit virulenten Coccen zu immunisiren. Marmorek dagegen vermochte bei Thieren durch Injection filtrirter Culturen keinen genügenden Grad von Immunität zu erzielen. Denys und Leclef [1]) hinwiederum erreichten dies Ziel durch Einspritzung der Toxine und behaupten sogar auf diese Weise ein genügend wirksames Heilserum dargestellt zu haben. Van der Velde fand die Filtrate, gleichgültig ob erhitzt oder unerhitzt, ebenfalls für den genannten Zweck brauchbar, die damit behandelten Thiere ertrugen die 400fach tödtliche Dosis. Auch Giaxa und Pane sahen Immunität bei Thieren nach Injection der sterilisirten Culturen auftreten, trotzdem keine Giftwirkung durch dieselben constatirt worden war.

Meine eigenen diesbezüglichen Versuche sind in umstehender Tabelle II zusammengestellt. Die Art der Vorbehandlung ergiebt sich aus dem in der zweiten Columne enthaltenen Hinweis auf Tabelle I. Mit Ausnahme des ersten Versuches wurde stets gleichzeitig ein nicht vorbehandeltes Controlthier von möglichst derselben Grösse geimpft. In den ersten vier Versuchen mussten zur Impfung Streptococcen anderer Herkunft benutzt werden als die, mit deren Filtraten die Thiere vorbehandelt waren, weil die letzteren bei der Aufbewahrung ihre Virulenz eingebüsst hatten. Später liess ich nach dem Vorgange Petruschky's zwei Tage alte Gelatinestichculturen im Eisschrank stehen und konnte auf diese Weise die Virulenz über Monate hinaus ungeschwächt erhalten.

Nur einmal, in Versuch 3, ist das vorbehandelte Thier leben geblieben, während das Controlthier an Streptococcensepticämie starb. In diesem Versuch scheint also das Vorhandensein einer Immunität zum Ausdruck zu gelangen. Die Beweiskraft desselben wird aber durch zwei Momente erschüttert. Einmal zeigten die benutzten Streptococcen (Str. 41), wie Versuch 5 lehrt, keine constante Wirkung, denn hier war gerade das vorbehandelte

[1]) Denys: Comptes rendus des travaux exécutés sur le streptocoque pyogène. Centralblatt für Bacteriologie, XXIV, 1898. Landouzy: Les Sérothérapies, Paris 1898, p. 185.

Digitized by Google

Tabelle II. Prüfung der mit Streptococcenfiltraten vorbehandelten Thiere auf Immunität gegen Streptococcen.

Nr. des Versuchs	Weisse Maus, vorbehandelt mit	Datum der Impfung	Intraperitoneale (ip.) resp. subcutane (sc.) Injection von	Erfolg	Controlthier	Bemerkungen
1.	1 Injection von 0,5 ccm 60tägigen Filtrates von Str. L. am 2. Februar 1899 (vergl. Tabelle I, Nr. 2)	8. Febr. 1899	6 Oesen 24stündiger Bouillon-cultur von Str. 25, sc.	† 11. Febr.	—	—
2.	3 Injectionen von zusammen 5,5 ccm 3tägigen Filtrates von Str. 25 (vergl. Tabelle I, Nr. 3)	18. Febr. 1899	1 ccm 24stündiger Bouillon-cultur von Str. 42 (von Angina stammend), ip.	† 19. Febr.	† 19. Febr.	—
3.	2 Injectionen von zusammen 6 ccm 10tägigen Filtrates von Str. 25 (vergl. Tabelle I, Nr. 4)	18. Febr. 1899	0,4 ccm 24stündiger Bouillon-cultur von Str. 41, ip.	bleibt leben	† 20. Febr. an Streptococcensepticaemie	—
4.	dasselbe Thier	25. Febr. 1899	0,4 ccm 24stündiger Bouillon-cultur von Str. Eiter, ip.	† 26. Febr.	geimpft 24. Februar † 25. „	—
5.	3 Injectionen von zusammen 10,5 ccm 21tägigen Filtrates von Str. 41 (vergl. Tabelle I, Nr. 6)	22. März 1899	0,4 ccm 48stündiger Bouillon-cultur von Str. 41, ip.	† 24. März	Controlthier, erheblich kleiner, entsprechend seinem Gewicht mit 0,2 ccm ip. geimpft, bleibt am Leben	—

Digitized by Google

Nr. des Versuchs	Weisse Maus, vorbehandelt mit	Datum der Impfung	Intraperitoneale (ip.) resp. subcutane (sc.) Injection von	Erfolg	Controlthier	Bemerkungen
6.	4 Injectionen von zusammen 7 ccm 23tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 11)	23. Mai 1899	0,2 ccm 24stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 25. Mai	† 24. Mai	—
7.	4 Injectionen von zusammen 7 ccm 23tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 12)	23. Mai 1899	0,1 ccm 24stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 26. Mai	† 24. Mai	—
8.	4 Injectionen von zusammen 7 ccm 13tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 13)	23. Mai 1899	0,05 ccm 24stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 26. Mai	† 24. Mai	—
9.	3 Injectionen von zusammen 6 ccm 31tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 14)	1. Juni 1899	0,01 ccm 24stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 4. Juni	† 9. Juni	—
10.	3 Injectionen von zusammen 6 ccm 31tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 15)	1. Juni 1899	0,005 ccm 24stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 4. Juni	† 6. Juni	—

Digitized by Google

Nr. des Versuchs	Weisse Maus, vorbehandelt mit	Datum der Impfung	Intraperitoneale (ip.) resp. subcutane (sc.) Injection von	Erfolg	Controlthier	Bemerkungen
11.	3 Injectionen von zusammen 6 ccm 31 tägigen Filtrates von Str. Eiter (vergl. Tabelle I, Nr. 16)	1. Juni 1899	0,0025 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Eiter, ip.	† 3. Juni	† 4. Juni	—
12.	5 Injectionen von zusammen 5 ccm 13 tägigen Filtrates von Str. Sym. (vergl. Tabelle I, Nr. 17)	9. Mai 1899	0,2 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 11. Mai	† 11. Mai	—
13.	6 Injectionen von zusammen 6 ccm desselben Filtrates wie bei Nr. 12 (vergl. Tabelle I, Nr. 18)	10. Mai 1899	0,2 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 12. Mai	† 12. Mai	—
14.	14 Injectionen von zusammen 17 ccm desselben Filtrates wie bei Nr. 12 und 13 (vergl. Tabelle I, Nr. 19)	24. Mai 1899	0,02 ccm 48 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 28. Mai	† 26. Mai	—
15.	3 Injectionen von zusammen 3,5 ccm 46 tägiger Bouillon von Str. Sym. (vergl. Tabelle I, Nr. 20)	20. Juni 1899	0,01 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 22. Juni	† 21. Juni	—

Digitized by Google

Nr. des Versuchs	Weisse Maus, vorbehandelt mit	Datum der Impfung	Intraperitoneale (ip.) resp. subcutane (sc.) Injection von	Erfolg	Controlthier	Bemerkungen
16.	3 Injectionen von zusammen 3,3 ccm derselben Bouillon wie in Nr. 15 (vergl. Tabelle I, Nr. 21)	27. Juni 1899	0,005 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 2. Juli	† 29. Juni	—
17.	6 Injectionen von zusammen 9 ccm 31 tägiger Bouillon von Str. Sym. (vergl. Tabelle I, Nr. 22)	26. Juli 1899	0,01 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 27. Juli Abends	† 27. Juli Morgens	—
18.	6 Injectionen von zusammen 9 ccm 31 tägiger Zuckerbouillon von Str. Sym. (vergl. Tabelle I. Nr. 23)	26. Juli 1899	0,0001 ccm 24 stündiger Bouilloncultur von Str. Sym., ip.	† 28. Juli Abends	† 28. Juli Morgens	—

Thier eingegangen, während das sogar erheblich schwächere Controlthier, welches mit einer entsprechend seinem Gewicht gleichwerthigen Menge der 24 stündigen Bouilloncultur geimpft war, am Leben blieb. Zweitens bewahrte die in Versuch 3 am Leben gebliebene Maus virulenteren Streptococcen gegenüber, wie sie ihr in Versuch 4 beigebracht wurden (Str. Eiter), keinerlei Immunität, sie starb in demselben Zeitraume wie die Controlmaus.

Die übrigen vorbehandelten Thiere sind sämmtlich der Infection mit lebenden Streptococcen erlegen, trotzdem zum Theil sehr kleine Mengen (0,0001 ccm) zur Einspritzung gelangten. In Versuch 2, 12, 13 erfolgte der Tod gleichzeitig mit dem des Controlthieres, bei 9, 10, 11 früher, und zwar um 5, 2, 1 Tag,

Digitized by Google

bei 6, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 18 später und zwar um einen halben bis drei Tage. Mit den oben angeführten Versuchen zusammengerechnet, ergiebt sich mithin, dass achtmal die vorbehandelten Thiere gleichzeitig oder früher starben als die unbehandelten, neunmal später. Zur Erklärung dieser geringfügigen Unterschiede dürften wohl individuelle Variationen der Empfänglichkeit heranzuziehen sein. Jedenfalls können wir aus diesen Versuchen folgern, dass eine nennenswerthe Beeinflussung der Empfänglichkeit der weissen Mäuse für die Streptococceninfection durch Vorbehandlung mit Culturfiltraten nicht zu erzielen ist.

Die klinischen Erfahrungen lehren, dass nach dem Ueberstehen einer durch Streptococcen bedingten Erkrankung beim Menschen Immunität nicht zurückbleibt. Um die einschlägigen Verhältnisse am Thiere zu studiren, stellte ich mehrere Versuche mit Kaninchen an, von welchen ich einen hier als Beispiel aufführen will.

Einem Kaninchen wurde Anfang Mai 1899 das linke Ohr scarificirt und in die Wunde Streptococcus Sym. von einer Agarcultur abgeschabt eingerieben; es entwickelte sich danach ein schweres Erysipel des Ohres, welches nach mehrfachen Rückfällen Ende Mai ausheilte. Am 10., 13., 14., 15., 16. Juni erhielt dasselbe Thier subcutane Injectionen von je 2 ccm 24 stündiger Bouilloncultur des Streptococcus Sym., von denen es, wie auch andere in gleicher Weise behandelte Kaninchen, bis auf geringe Infiltrate keinen weiteren Nachtheil erfuhr. Am 21. Juni in beide Ohren ausgeführte subcutane Injectionen von je 0,2 ccm 48 stündiger Bouilloncultur desselben Streptococcus bewirkten nur mässige Infiltrate mit geringfügigen Entzündungserscheinungen in der Umgebung, welche am 1. August verschwunden waren. Am 12. September erfolgte eine neue Impfung in die Haut des Ohres mit 0,2 ccm 24 stündiger Streptococcenbouillon. Diesmal entwickelte sich wiederum ein typisches schweres Erysipel des Ohres, welches fast einen Monat andauerte. Wir sehen also, dass eine länger anhaltende Immunität durch Ueberstehen einer Streptococceninfection auch bei Thieren nicht erzielt wird.

Auf Grund der vorstehenden Untersuchungen müssen wir also die in unserem Thema gestellte Frage dahin beantworten, dass es nicht gelungen ist, in den Filtraten gewöhnlicher Bouillon-

Digitized by Google

culturen von Streptococcen Toxine nachzuweisen, auch in den Filtraten nach nochmaliger Neutralisation wiederholt geimpfter Bouillon- resp. Zuckerbouillonculturen solche nicht als constant vorhanden angenommen werden dürfen; desgleichen lieferten die Verimpfungen der abgestorbenen Bacterienleiber und von Organextracten an Sepsis eingegangener Thiere keine constanten Resultate. Immunität durch Einverleibung der Filtrate zu erreichen, glückte ebenfalls nicht.

Diese Ergebnisse, zusammengehalten mit den vorher citirten schwankenden und zum Theil nicht einwandsfreien Resultaten anderer Autoren, zwingen zu dem Schlusse, dass der sichere Beweis dafür, dass die Streptococcen in Culturen Toxine bilden, zum Mindesten noch nicht erbracht ist. Ich halte es deshalb ferner nicht mehr für statthaft, was bisher öfter zu geschehen pflegte, dass das Vorhandensein solcher Toxine als feststehend angenommen und daraufhin eventuell weitgehende Folgerungen aufgebaut werden, ohne dass neue zwingende Gründe dafür ins Feld geführt werden [1]).

Die Streptococcen bieten überhaupt in vielen Beziehungen durchaus andere Verhältnisse dar als die Eingangs erwähnten Bacterien, speciell die Diphtheriebacillen. Die letzteren siedeln sich an einer Stelle im Körper an und überschwemmen von da aus den Organismus mit dem von ihnen gebildeten Gifte, das Toxin ist in Bouillonculturen leicht darzustellen; und nach dem Ueberstehen einer Diphtherieerkrankung treten Antikörper auf: Die Streptococcen vermögen von ihrer Eintrittspforte aus den ganzen Körper zu überschwemmen, sie bilden in Bouillon kein Gift, im Organismus sind nach dem Ueberstehen von durch sie verursachten Krankheiten keine Antikörper nachweisbar, wie die Untersuchungen von Petruschky [2]) und von Neufeld [3]) be-

---

[1]) So setzt z. B. Köppen-Norden in einem in der Zeitschrift „Der Kinderarzt", Jahrgang XIV, Heft 9, 1899, erschienenen Referat über meine Arbeit, „Ueber die Steigerung der Giftproduction der Diphtheriebacillen bei Symbiose mit Streptococcen", das Vorhandensein von Streptococcentoxinen als zweifellos voraus und verwerthet sie dazu, um meine Schlussfolgerungen zu entkräften. — [2]) Untersuchungen über Infection mit pyogenen Coccen. Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten, Bd. XVII, 1894. — [3]) Treten im menschlichen Blute nach überstandener Streptococcenkrankheit Antikörper auf? Deutsche med. Wochenschr. 1897.

Digitized by Google

weisen. Daher hat sich auch der Versuch einer antitoxischen, einer Heilserumtherapie, welcher bei der Diphtherie, auf richtiger theoretischer Grundlage aufgebaut, so glänzende Erfolge zeitigte, bei den Streptococcenkrankheiten leider als ein Schlag ins Wasser erwiesen, und ist die Praxis über ihn zur Tagesordnung übergegangen. Hoffen wir, dass eine nicht zu ferne Zukunft uns eine neue bessere, auf festen Fundamenten basirte specifische Behandlungsmethode dieser furchtbaren Krankheiten bescheert.

Die vorliegende Arbeit ist im Königlichen hygienischen Institut zu Königsberg unter der Direction des Herrn Professor v. Esmarch begonnen und unter der des Herrn Professor Pfeiffer vollendet. Beiden Herren sage ich auch an dieser Stelle für die Bereitwilligkeit, mit der sie mich in ihrem Institute aufnahmen und mir die Ausführung wissenschaftlicher Arbeiten daselbst gestatteten, meinen ergebensten Dank.

Digitized by Google

AUS DEM LABORATORIUM DER KÖNIGL. MEDICINISCHEN KLINIK
DES HERRN PROF. DR. LICHTHEIM ZU KÖNIGSBERG IN PR.

ÜBER DIE METHODIK DER KLINISCHEN KRYOSKOPIE.

VON

DR. THEODOR COHN,
ARZT.

Digitized by Google

Digitized by Google

Seitdem durch die bahnbrechenden Arbeiten von Traube, de Vries und Pfeffer, sowie durch van't Hoff[47])*) und Arrhenius[48]) die Anschauungen über den osmotischen Druck und die Natur der Lösungen eine so tiefgreifende Veränderung und ungeahnte Förderung erfahren hatten, musste bei der wichtigen Rolle der Lösungen im Haushalte des thierischen Organismus, wo die mannigfachen Erscheinungen des Stoffwechsels und der specifischen Zellthätigkeiten nur mit Hülfe von Lösungen vor sich gehen, die als Blut, Lymphe, Zell- und Gewebssaft und Drüsensecret bezeichnet werden, sowohl der Physiologe wie der Kliniker sich der Aufgabe unterziehen, die Vorgänge an den Flüssigkeiten des menschlichen Körpers im Lichte der neu gewonnenen Erkenntniss zu betrachten. In der That ist der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten unter normalen Verhältnissen und bei Krankheiten von zahlreichen Autoren untersucht worden, wobei sich als zum klinischen Gebrauche geeignetste Methode die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung der Lösungen, die Kryoskopie, erwies.

Die Arbeiten von Traube[1]), de Vries[2]) und Pfeffer[3]) hatten übereinstimmend die Proportionalität zwischen osmotischem Druck und der Concentration einer Lösung bei gleichem Druck und gleicher Temperatur aufgedeckt. Dem englischen Militärarzt Blagden[4]) gebührt das Verdienst, 1788 darauf hingewiesen zu haben, dass der Gefrierpunkt einer Lösung in demselben Verhältnisse sinke als ihre Concentration zunehme, eine Thatsache, die Rüdorff[5]) 1861, ohne Blagden's Arbeit zu kennen, von Neuem entdeckte. F. M. Raoult[6]) endlich stellte 1882 bis 1884 des Genaueren fest, dass Lösungen des gleichen Lösungsmittels,

*) Vergl. das Literaturverzeichniss am Ende dieser Arbeit.

Digitized by Google

aber von verschiedenen Substanzen, eine gleich starke Gefrierpunktsdepression erfahren, wenn sie von diesen Substanzen das gleiche Vielfache des Moleculargewichtes enthalten. Daher giebt der Gefrierpunkt ein adäquates Maass für die moleculare Concentration und somit auch für den osmotischen Druck einer Flüssigkeit.

Die klinischen Untersuchungen mit Hülfe dieser physikalisch-chemischen Methode erstreckten sich bisher auf so ziemlich alle in der nöthigen Menge gewinnbaren Körperflüssigkeiten, z. B. pleuritisches Exsudat (Castaigne) liquor cerebrospinalis [Widal, Sicard et Ravaut[9]), W. S. und Monod[10]), Castaigne[6])], am häufigsten auf Blut und Harn und führten zum Theil zu diagnostisch sowohl als auch therapeutisch interessanten Ergebnissen. Es ist jedoch auffallend, wie sehr die Ansichten der Forscher über die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse und der genannten Methode überhaupt aus einander gehen. Dreser[11]) glaubte aus dem Unterschiede der molecularen Concentration von Blut und Harn die osmotische Arbeit der Niere berechnen zu können, ebenso Tammann[12]). Pauli[13]) machte auf die Ungenauigkeiten dieser Berechnung aufmerksam. Das normale Blut erhält bekanntlich seine moleculare Concentration ziemlich constant innerhalb enger Grenzen — 0,56° bis — 0,58° (Winter[14]), v. Koranyi[15]), Lindemann[16]), Bugarszky[17]). Eine Erhöhung derselben fanden bei Nierenentzündungen v. Koranyi, Friedr. Richter[18]), Albarran[19]), Bousquet, M. Senator[21]), Szili[22]) dagegen nicht bei Eklampsie, ebenso nicht bei Nierenentzündungen Léon Bernard[23]), Senator[24]) u. A. Nach Lindemann soll ein abnorm tiefer Blutgefrierpunkt charakteristisch für Urämie sein, was wiederum v. Koranyi[20]), Senator, M. Senator, Kövesi und Roth-Schulz[25]) bestreiten. Bei Typh. abdominalis constatirte Waldvogel[26]) Depressionen des Blutgefrierpunktes bis zu — 1,68°! O. Rumpel[27]) vermochte bei dem gleichen Leiden nur normale Werthe zu finden.

Der Kryoskopie des Harnes spricht Senator jede diagnostische Bedeutung ab[24]). v. Koranyi, Bouchard[28]), Bugarszky, Lindemann, Roth[29]), M. Senator, Claude et Balthazard[30]), Achard[31]), Merklen et Claude[32]), Labbé[33]), Vaquez[34]), haben für den normalen Harngefrierpunkt Grundwerthe aufgestellt und dieselben bei Nephritis erhöht gefunden. O. Moritz[35])

Digitized by Google

misst diesen Harnuntersuchungen nur einen bedingten, prognostischen Werth bei.

Wer bei einer solchen Divergenz der Resultate sich veranlasst fühlt, Nachuntersuchungen anzustellen, oder, um ein Urtheil über die von den Autoren erhobenen Zahlenwerthe zu erlangen, die Methode kennen lernen will, die sie angewandt haben, wird hierbei auf gewisse Schwierigkeiten stossen. Ausführliche Angaben über die Handhabung der Gefrierpunktsbestimmung, ihre Fehlerquellen und Genauigkeitsgrenzen finden sich nur zerstreut in Arbeiten von Physikochemikern aus fachwissenschaftlichen Zeitschriften. Die einschlägigen Lehrbücher beschreiben nur den allgemeinen Gang der Methode, und die mir zugänglichen Monographien tragen noch nicht den neueren grundlegenden Forschungen von Physikochemikern, wie Nernst, Abegg, Raoult, Rechnung. Von den klinischen Autoren aber erwähnen die einen überhaupt nicht, nach welcher Methode sie gearbeitet haben, andere beziehen sich auf die, wie oben erwähnt, allgemein gehaltenen oder unrichtigen Angaben. Wenn jedoch die Hoffnungsfreudigkeit, mit der die neue Erkenntniss physikalisch-chemischer Thatsachen auf klinisches Gebiet übertragen wird, sich nicht in Enttäuschung verwandeln soll, und wenn die Anwendung einer den exacten Naturwissenschaften entnommenen Methode wirklich tragfähige Bausteine zum Ausbau medicinischer Forschung liefern soll, so muss der Kliniker darauf bedacht sein, das Verfahren auch am Krankenbett exact und den veränderten Verhältnissen angepasst zu gebrauchen und sich bei der Deutung der hierdurch gefundenen Thatsachen bewusst bleiben, dass er ein an leblosen Stoffen erprobtes Verfahren zur Erklärung von Lebensvorgängen benutzt. Unter solchen Umständen dürfte daher der Versuch gerechtfertigt erscheinen, nach einer kurzen Darstellung der wesentlichen Vorgänge beim Gefrierprocess diejenigen Fehlerquellen zu erörtern, welche einer Gefrierpunktsbestimmung überhaupt anhaften, auf diejenigen Fehler hinzuweisen, welche durch die Veränderung der Versuchsbedingungen in der Klinik veranlasst werden, um zuletzt dasjenige Verfahren zu beschreiben, das sich nach meinen Untersuchungen*)

*) Die Veröffentlichung der klinischen Untersuchungen soll später erfolgen, ebenso die der Ergebnisse meiner weiter fortgesetzten Bemühungen um die Ausbildung einer exacten, klinisch brauchbaren Methode.

Digitized by Google

als für klinische Zwecke am geeignetsten erwies. Herrn Professor Lichtheim danke ich aufrichtig für die Erlaubniss, im medicinisch-klinischen Laboratorium zu arbeiten, und das liebenswürdige Entgegenkommen, das er meinen Bemühungen gezeigt hat.

Kühlt man[36]) eine verdünnte wässerige Lösung, d. i. ein physikalisches Gemisch, deren eine Componente, nämlich das Wasser, im Ueberschuss vorhanden ist, ab, so beginnt bei einer gewissen Temperatur, der Gefriertemperatur, festes Lösungsmittel sich auszuscheiden. Dieses, die überschüssige Componente, scheidet sich beim Gefrieren allein aus. Das hat Rüdorff durch Analyse des aus wässerigen Salzlösungen ausgefrorenen Eises und Fritzsche durch die Farblosigkeit des aus gefärbten Lösungen ausfrierenden Eises nachgewiesen. Es wird nun bei jener bestimmten Temperatur die Lösung mit einem dazu gebrachten Stück Eis, d. i. das feste Lösungsmittel, im Gleichgewicht sein, so dass sich das Eisstück weder vergrössert noch verkleinert. Die Lösung ist bei dieser Temperatur mit Eis gesättigt. Bei tieferer Temperatur würde sie unterkühlt, gleichsam übersättigt an Eis sein, denn das Zubringen von Eis würde die Ausscheidung von weiterem Lösungsmittel als Eis veranlassen. Bei einer höheren Temperatur würde sich so viel zugebrachtes Eis lösen, bis die Lösung bei dieser Temperatur an Eis gesättigt wäre, d. h. sie würde sich durch Schmelzen zugebrachten Eises so weit verdünnen, bis diese Temperatur zur Gefriertemperatur würde. Somit ist der wahre Gefrierpunkt einer Lösung diejenige Temperatur, bei welcher der abgesonderte feste Bestandtheil, das Eis, und die zurückbleibende Flüssigkeit mit einander im Gleichgewichte sind.

Der physikalische Chemiker will vermittelst des Gefrierpunktes einer Lösung das Moleculargewicht der aufgelösten Substanz bestimmen. Ist nämlich p die in Grammen gemessene, gelöste Menge in 1000 g des Lösungsmittels, M das chemische Moleculargewicht des gelösten Stoffes, so nennt man $\frac{p}{M} = \mu$ die in 1000 gelöste Anzahl von Gramm-Molecülen, und die Erniedrigung, τ, des Gefrierpunktes ist $\tau = G \cdot \mu = G \cdot \frac{p}{M}$ oder $M = G \cdot \frac{p}{\tau}$. Der Factor G, „die moleculare osmotische Arbeit“,

Digitized by Google

ist von der Art des gelösten Stoffes unabhängig, hat jedoch für jedes Lösungsmittel einen besonderen Werth. G ist theoretisch, nach van't Hoff, durch die Schmelztemperatur t und die Schmelzwärme k des Lösungsmittels gegeben als $G = 0{,}00199\ (273 + t)^2/k$, z. B. in unserem Fall für Wasser $= 0{,}00199 \cdot \frac{273^2}{79{,}9}$ $= 1{,}85$ (Kohlrausch, S. 122).

Der Kliniker sieht im Gefrierpunkt einen Maassstab für den osmotischen Druck, und da die Lösungen von gleicher Depression gleich viele Molecüle enthalten, so erlangt er durch ihn auch Aufschluss über die moleculare Concentration der Körperflüssigkeit. Nun lehrt zwar die von van't Hoff gegebene Verallgemeinerung der Avogadro'schen Regel, dass der osmotische Druck in einer nicht zu concentrirten Lösung ebenso wie der Druck eines Gases, unabhängig von der Natur der Molecüle, einfach ihrer Zahl proportional sei, jedoch gilt dieser Satz nicht mit der gleichen Strenge für die wässerigen Lösungen von Salzen, Säuren und Basen; dieselben zeigen vielmehr, wenn sie verdünnt sind, eine stärkere Depression, als der Zahl ihrer chemischen Molecüle entspricht, und nach Arrhenius[43]) rührt diese Erscheinung von einem Zerfalle derselben, von ihrer elektrolytischen Dissociation her. Den Dissociationsgrad berechnet man für eine Spaltung in zwei Molecüle als $\frac{\tau}{\tau_0} - 1$, in n Molecüle als $\frac{1}{n-1}\left(\frac{\tau}{\tau_0} - 1\right)$*). Das Blutserum ist auch eine verdünnte Lösung mehrerer Salze, und es ist daher falsch, wie Waldvogel z. B. es gethan hat, von dem Gefrierpunkt einer bestimmten Verdünnung des Serums proportional auf die Depression des unverdünnten Serums zu schliessen. Es ist ferner von den Physikochemikern bisher nur für wenige Fälle untersucht worden, wie sich Gemische verschiedener Substanzen in der gleichen Lösung kryoskopisch verhalten[42]). Das Verhalten einzelner Körper, wie Essigsäure, lässt darauf schliessen, dass sich die Molecüle derselben zu Doppelmolecülen associiren. Nimmt man somit den Gefrierpunkt für den Ausdruck der molecularen Concentration,

*) τ = beobachtete Depression: Anzahl der Gramm-Molecüle im Liter, $\tau_0 = 1{,}85$ = moleculare Depression für Wasser.

Digitized by Google

der Summe der in einer Körperflüssigkeit enthaltenen Molecüle, so sind hierbei unter Molecülen verschiedene Arten von chemischen Individuen zu verstehen. Das Molecül des Nichtelektrolyten Harnstoff hat den gleichen Einfluss auf die Depressiou wie ein durch Association einfacher Molecüle entstandenes Doppelmolecül, z. B. das der Essigsäure, oder ein durch Dissociation aus dem Gesammtmolecül des NaCl entstandenes Ion $\dot{N}a$. Wie sich in dieser Summe die Wirkung der einzelnen Componenten der Lösung zusammensetzt, darüber kann natürlich die Gefrierpunktsbestimmung allein nicht entscheiden. Es ist nur im Allgemeinen bekannt, dass die anorganischen Körper den grössten, die organischen und besonders die Eiweisskörper in Folge ihres hohen Moleculargewichtes einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die Depression haben.

Ueberhaupt sind die Werthe, welche die Gefrierpunktsbestimmung einer Flüssigkeit liefert, wie bei jeder Arbeitsmethode, nicht absolut, sondern nur innerhalb gewisser Genauigkeitsgrenzen richtig. Die Fehlerquellen liegen in der Methode selbst und im Untersuchungsmaterial. Im Laufe der Zeit hat die Kryoskopie durch die physikalisch-chemische Forschung eine immer grössere Vervollkommnung erfahren. Während Raoult 1884 für sein Verfahren eine Genauigkeit von 0,01° bis 0,02° angab, hält er das von ihm 1898 [7]) veröffentlichte bis auf 0,001° für genau. Jones [39]) wollte für seine Methode einen Fehler von 0,0002° gelten lassen. Nernst und Abegg [40]) bestimmten den Gefrierpunkt 1894 bis auf 0,001° bis 0,002° sicher, und Abegg's Werthe [41]) zeigten nur Abweichungen von durchschnittlich 0,0006°. Eine lebhaftere Vorstellung über die Bedeutung dieser Gefrierpunktswerthe dürfte dadurch geschaffen werden, dass man sie durch andere, bekanntere messbare Grössen ausdrückt (Nernst, S. 143). Die Beziehung zwischen osmotischem Drucke, P, und der Gefrierpunktserniedrigung einer Lösung, t, werden nach van't Hoff ausgedrückt durch die Formel $P = \frac{S.w.t}{T_0}$, worin S das specifische Gewicht des Lösungsmittels, also für Wasser = 1000, w seine Schmelzwärme = 80, und T_0 der absolute Nullpunkt, also + 273 bedeutet. Des Weiteren beträgt der osmotische Druck einer wässerigen Lösung von der Depression t $P = 12{,}03\ t$ Atm. Da-

Digitized by Google

nach würde das normale menschliche Blut, dessen t ja, wie schon oben erwähnt, nach mehreren mit einander gut stimmenden Messungen — 0,56° beträgt, einen Druck von 6,737 Atm. entsprechen, und 0,01° Depression einem Druck von 91 mm Hg gleichkommen, wie er manometrisch in der Art. tibialis ant. oberhalb des Fussgelenkes gemessen worden ist [37]).

Die Fehlergrenzen der Gefrierpunktsbestimmung müssen sich in Folge der veränderten Versuchsbedingungen erweitern, wie sie bei ihrer Anwendung in der Klinik eintreten. Die Methode muss hier weniger zeitraubend, daher einfacher sein, kann daher nicht mit der gleichen Exactheit wie vom Physikochemiker ausgeführt werden. Auch steht in der Klinik das Material nicht immer in beliebig grossen Mengen zur Verfügung. Während die Theoretiker mit Lösungsmengen von 50 bis 1000 ccm und noch mehr arbeiten, betragen durch Punction gewonnene Ex- und Transsudate oder Secrete häufig nur wenige Cubikcentimeter, und es ist erstrebenswerth, die zu einer kryoskopischen Untersuchung nöthige Menge Blut auf ein Minimum herabzusetzen*). Mit der Verringerung der Lösungsmenge aber wachsen die Fehler; das ist eine physikalische Thatsache, die der Physiologe ja bei allen calorimetrischen Untersuchungen zu berücksichtigen gewöhnt ist. Diese erschwerenden Momente dürfen jedoch nicht Veranlassung sein, von vornherein auf jede Exactheit bei der klinischen Kryoskopie zu verzichten, wie dies von gewisser Seite geschehen ist. Lässt man diejenigen Forderungen ausser Acht, welche an eine brauchbare Methode zu stellen sind, wie sie im Folgenden noch aus einander gesetzt werden sollen, dann bewegen sich die Resultate schliesslich innerhalb von Fehlergrenzen, welche den ganzen klinisch-diagnostischen Werth der Kryoskopie fraglich machen. Wie weit andererseits die Genauigkeit des Verfahrens zu treiben ist, hängt von der Grösse derjenigen Werthunterschiede ab, welche sich auf Grund einwandfreier Messungen als charakteristisch für gewisse Krankheiten herausstellen sollten.

---

*) Binnen Kurzem hoffe ich in der Lage zu sein, einen Apparat angeben zu können, der hinreichend genaue Bestimmungen von 4,5 ccm Flüssigkeit liefert.

Anm. während der Correctur: Das nach meinen Angaben hergestellte Kryoskop ist zu haben bei Chr. Deckert, Königsberg, Wagnerstrasse 30.

Digitized by Google

Zu klinischen Zwecken wird zur Zeit von allen Autoren diejenige Methode angewandt, welche Beckmann gleichzeitig mit der Beschreibung des nach ihm benannten Gefrierapparates 1888 [38]) veröffentlichte. Sie lässt sich, ebenso wie die anderen gegenwärtig von Physikochemikern [43–45]) benutzten Verfahren, auf das von Rüdorff angegebene zurückführen, dessen Princip folgendes ist: Durch ein Kältebad, dessen Temperatur mehrere Grade unter dem zu erwartenden Gefrierpunkt liegt, wird die Flüssigkeit langsam abgekühlt, während sie durchgerührt wird. Für die rechtzeitige Ausscheidung von Eis wird dadurch gesorgt, dass man nach einer Abkühlung von mehreren Graden unter ihren Gefrierpunkt in die Lösung ein Eisstückchen einbringt, impft, was sofortige Unterbrechung der Ueberkaltung und Eisbildung veranlasst. Das Thermometer steigt in Folge der durch die Eisausscheidung freigewordenen Wärme bis zu einem gewissen Punkte und bleibt hier einige Zeit stehen. Das soll der Gefrierpunkt der Lösung sein.

Bis in die jüngste Zeit hinein wurde dieser Punkt als der wirkliche Gefrierpunkt der Lösung angesehen, d. h. als diejenige Temperatur, bei welcher sich Lösung und Eis im Gleichgewicht befinden. Erst Nernst und Abegg [40]) haben das Verdienst, diese stillschweigend gemachte Annahme theoretisch und experimentell widerlegt zu haben. Eine eingehende Discussion des Vorganges, welcher die Einstellung des Gefrierpunktes veranlasst, führte sie zur Aufdeckung des Einflusses, den das Kältebad hierbei entwickelt, und zur Aufstellung eines Correctionsgliedes für diese Fehlerquelle. Eine elementare Ableitung dieser Correction gab später Raoult [7]). Welch ausserordentlich grossen Einfluss dieselbe auf die Genauigkeit der Gefrierpunktsbestimmungen ausübt, habe ich an eigenen Untersuchungen kennen zu lernen Gelegenheit gehabt, und da auf sie von medicinischer Seite viel zu wenig Gewicht gelegt wird, ja sogar in den zum speciellen Gebrauche der Mediciner bestimmten Monographien und Handbüchern ihrer nicht Erwähnung gethan wird, so halte ich es für angebracht, die Raoult'sche Ableitung der Correction hier anzuführen: Der scheinbare Gefrierpunkt t_1 entspricht dem Zeitmoment, wo die Abkühlungsgeschwindigkeit V, welche durch die Ausstrahlung der wärmeren Lösung an das tiefer temperirte

Digitized by Google

Kältebad bewirkt wird, gleich ist der Erwärmungsgeschwindigkeit R, welche im Gefrieren und der Eisbildung ihre Ursache hat. In diesem Momente ist aber t_1 niedriger als die wirkliche Gefriertemperatur t_0; die Flüssigkeit ist ja durch das Kältebad überkaltet. Nun ist bekanntlich für eine bestimmte Menge Eis und für eine bestimmte Geschwindigkeit der Durchrührung die Geschwindigkeit der Eisbildung proportional dem Ueberkaltungsgrade. Folglich ist auch die Erwärmungsgeschwindigkeit durch Gefrieren R, das ja der Eisbildung gleichzusetzen ist, proportional dem Ueberkaltungsgrade, d. h. dem Unterschiede zwischen t_1 und t_0.

Hat bei einer Ueberkaltung von — 1,0° die Erwärmungsgeschwindigkeit R einen Werth von K, so hat bei einer Ueberkaltung von $t_0 - t_1$ die Grösse R den Werth von $K(t_0 - t_1)$. Nach dem zuerst Gesagten ist aber $V = R$, folglich auch $V = K(t_0 - t_1)$. Dividirt man auf beiden Seiten mit K, so bleibt $\frac{V}{K} = t_0 - t_1$ oder t_0, d. i. der wirkliche Gefrierpunkt $= \frac{V}{K}$ + der scheinbaren Gefriertemperatur t_1. Um die wahre Gefriertemperatur zu erhalten, muss man folglich den Werth des Correctionsgliedes $\frac{V}{K}$ bestimmen und zur scheinbaren Gefriertemperatur hinzufügen oder dieses Correctionsglied gleich Null machen, worauf $t_0 = t_1$ wird. Dieser letztere Weg hat sich als der geeignetere erwiesen und zwar dann, wenn man $V =$ Abkühlungsgeschwindigkeit durch die Ausstrahlung der wärmeren Lösung gegen das Kältebad sehr klein macht. Nun wiesen Nernst und Abegg darauf hin, dass bei einer gleichbleibenden Temperatur des Kältebades die Lösung, wenn sie nicht gefriert, einer gewissen Temperatur zustrebt, welche sie „die Convergenztemperatur" der Versuchsanordnung nannten; man eliminirt daher den Einfluss der Kältemischung auf den Gefrierpunkt, indem man diese Convergenztemperatur des Gefriergefässes mit dem zu erwartenden Gefrierpunkte zusammenfallen lässt. Hat man z. B. eine Convergenztemperatur von + 0,25° gefunden und erwartet einen Gefrierpunkt von — 0,56°, so muss man vor Beginn der Gefrierpunktsbestimmung der Lösung ein Kältebad von — (0,56° + 0,25°) = — 0,81° herrichten. Die Convergenztemperatur aber

Digitized by Google

findet man am bequemsten auf folgende Weise: Bei einem constant gehaltenen Kältebade z. B. von + 0° notirt man in gleichfalls notirten Zeiträumen die Höhen des Thermometers, einmal, wenn es von einem Punkte über 0° aus fällt, das andere Mal, wenn es von einem unter 0° befindlichen Punkt aus steigt*), und zwar so lange, bis die Temperaturänderungen auch innerhalb längerer Zeitintervalle, etwa zehn Minuten, 0,01° nicht überschreiten. Die gefundenen Werthe trägt man als Ordinatenwerthe mit den zugehörigen Zeiten als Abscissen auf Curvenpapier auf. Die mittlere Entfernung zwischen den Enden der asymptotisch verlaufenden Curven ergiebt den Werth für die Convergenztemperatur.

Ein anderes Moment, welches den Thermometerstand, wie man auch bei nur einigermaassen genauer Beobachtung leicht erkennt, merklich beeinflusst, und das bei klinischen Untersuchungen häufig unberücksichtigt geblieben ist, bildet die Geschwindigkeit, mit welcher der Rührer in der Lösung auf und nieder geht, um eine gleichmässige Durchkühlung herbeizuführen. Abegg, der diese Fehlerquelle zuerst hervorgehoben hat [41]), S. 212, fand z. B. bei einer Rührergeschwindigkeit von 26 Auf- und Niedergängen in der Minute $t_0 = + 0{,}36°$ über der Temperatur des Kältebades und bei 18 Hüben $= + 0{,}24°$ über dem Kältebade. Das Rühren erhöht die Temperatur; je mehr gerührt wird, um so schneller eilt die Flüssigkeit dem Temperaturgleichgewicht zu. Die Rührergeschwindigkeit muss daher während aller Versuche constant erhalten werden, damit dieser das Endresultat beeinflussende Factor stets die gleiche Grösse habe.

Wie oben bei der Skizzirung der Rüdorff'schen Methode erwähnt worden ist, wird das zur Gefrierpunktsbestimmung nöthige Eis dadurch gewonnen, dass man die Lösung unter den zu erwartenden Erstarrungspunkt abkühlt und sodann Eisbildung hervorruft. Man suchte bisher diese Eisausscheidung auf drei Wegen zu erreichen.

1. Man überliess es der Zeit und kühlte so lange ab, bis

*) Es genügt, das Verhalten des Gefrierthermometers innerhalb der Lösung bei den Temperaturen von + 1,0° abwärts und von etwa — 1,0° aufwärts zu beobachten. Man kühlt daher einmal das Gefrierthermometer von Zimmertemperatur auf + 1,0° ab, das andere Mal unterkühlt man es mehrere Grade unter Null und setzt es erst dann in den Luftmantel ein, wenn es etwa bis auf — 1,0° gestiegen ist.

Digitized by Google

durch die Wirkung des Kältebades — die Convergenztemperatur berücksichtigte man nicht — die Krystallisation von selbst erfolgte.

2. Man setzt die Lösung in ein besonderes Kältebad von etwa — 4,0°, rührt bis zur Eisbildung und fügt dann erst das Gefriergefäss in den Luftmantel des eigentlichen Kryoskops ein, in das Schutzbad, wo man die Einstellung der Gefriertemperatur abwartet. Bei der Wiederholung der Einzelbestimmung verfährt man auf zweifache Weise:

a) man lässt alles vorhandene Eis aufthauen und gewinnt neues, oder

b) man lässt nach anfänglichem Aufthauen wenige Eiskryställchen bestehen, setzt die Lösung in das besonders bereitete Kältebad, wo das Thermometer anfangs sinkt; sobald es aber steigt, bringt man das Gefriergefäss in das Schutzbad.

3. Bei einer bestimmten Unterkühlung bringt man in das Gefriergefäss ein Eispartikelchen; dadurch tritt sofort Eisausscheidung ein.

Der erste Weg kommt gar nicht mehr zur Anwendung, seitdem auf die Temperatur des Kältebades so viel Gewicht gelegt wird. Die Impfmethode, die dritte der hier angeführten, hat für klinische Untersuchungen gewisse Nachtheile. Jeder Eiszusatz verändert die Concentration der Flüssigkeit, so dass bei der Wiederholung der Bestimmung frische Lösung eingefüllt werden muss, was bei beschränkter Lösungsmenge oft nicht möglich sein dürfte. Ausserdem ist die Flüssigkeit nicht mehr zu quantitativen chemischen Untersuchungen und zur Feststellung des specifischen Gewichts geeignet. Am besten also ist es, Eis durch Unterkühlung in einer neben dem eigentlichen Kryoskop hergerichteten Kältemischung von 3 bis 4° unter dem zu erwartenden Gefrierpunkt der Lösung zu gewinnen. Bei der Wiederholung der Einzelbestimmung erscheint von vornherein das Verfahren b) annehmbarer, weil es weniger Zeit erfordert. Wie aber bestimmte Erwägungen bezüglich der Sicherheit der Thermometereinstellung riethen, und die Ergebnisse meiner eigenen vergleichenden Untersuchungen zahlenmässig bewiesen, ist es rathsamer, jedesmal das ganze Eis aufzuthauen und Eisbildung von Neuem hervorzurufen. Die geringeren Lösungsmengen nämlich, mit welchen der Kliniker

Digitized by Google

im Gegensatz zum physikalischen Chemiker arbeitet, bedingen eine bedeutende Fehlerquelle, welche hauptsächlich in der grösseren Geschwindigkeit des Temperaturausgleiches zwischen Gefriergefäss und Aussentemperatur beruht, darin, dass die sich einstellende Gleichgewichtstemperatur des kleinen Flüssigkeitsquantums zu rasch durch die wärmere Aussentemperatur und die tiefere des Kältebades verändert wird. Bei der klinischen Untersuchung muss man daher darauf bedacht sein, eine genügend sichere Einstellung auf anderem Wege zu erreichen. Diese Sicherheit wird nun eine um so grössere sein, je grösser die Menge, d. h. die Oberfläche des mit der Flüssigkeit reagirenden Eises ist, oder mit anderen Worten, je stärker man unterkühlt. Meine bei Einhaltung der oben erwähnten, von Nernst und Abegg eingeführten Bedingungen angestellten Versuche zeigten, dass mit einer Unterkühlung von — 1,0°, wie sie bei den Arbeiten der physikalischen Chemiker gebräuchlich ist, eine genügend sichere Einstellung nicht zu erreichen war, während dies bei einer Eismenge durch Unterkühlung von etwa 3,0° in allen Fällen gelang.

Freilich bewirkt die Ausscheidung einer so grossen Eismenge eine erhebliche Verstärkung in der Concentration des flüssig gebliebenen Lösungsantheils, und dieser Umstand macht es nöthig, die gebildete Eismenge in Rechnung zu ziehen, zu berechnen, welcher Werth sich bei einer möglichst geringen Concentrationsänderung ergeben würde, was bei den sonst üblichen kleinen Unterkühlungen nicht zu geschehen braucht. Diese Eiscorrection ergiebt sich mit einer hinreichenden Genauigkeit (Kohlrausch, S. 123) aus der Unterkühlung und der Schmelzwärme des Lösungsmittels. Da die Schmelzwärme*) des Wassers 80° Cal. beträgt, wird bei einer Unterkühlung von 1° ungefähr $\frac{1}{80}$ des vorhandenen Lösungsmittels in Form von reinem Eise ausgeschieden. Betrug die ursprüngliche Concentration m Gramm-Molecüle im Liter, so wird sie durch die Eisausscheidung um $\frac{m}{80}$ vergrössert, ebenso der

*) D. i. diejenige Wärmemenge, welche der Masseneinheit eines festen Körpers von der Temperatur des Schmelzpunktes zugeführt werden muss, um ihn ohne Temperaturerhöhung in den flüssigen Zustand überzuführen.

Digitized by Google

ihr proportionale frühere Gefrierpunkt, δ, um $\frac{\delta}{80}$ vertieft. Bei einer Unterkühlung von x^0 beträgt diese Erniedrigung $\frac{x \cdot \delta}{80}$. Diese Correction ist also von der beobachteten Depression abzuziehen, um den der ursprünglichen Concentration entsprechenden Gefrierpunktswerth zu erhalten. Eine grosse Zahl von Bestimmungen mit verschieden starker Unterkühlung ergab nach Anbringung dieser Correction Werthe, welche nur um wenige Tausendstel Grade differirten. Daraus erhellt einerseits die Berechtigung der theoretisch geforderten Correctionsrechnung, andererseits die Sicherheit der Einstellung, wie sie in Folge der reichlichen Eisausscheidung erreicht wird. Bei den klinischen Untersuchungen wurde meines Wissens bisher eine Eiscorrection überhaupt nicht angewandt; dies mit Recht, da die Genauigkeit der Resultate der bisherigen Methode in weit grösseren Grenzen schwankte, als die etwaige Eiscorrection ausmachen würde. Unter diesen Umständen hatte auch die andere von mir erwähnte, auch von physikalisch-chemischer Seite bevorzugte Methode der Eisgewinnung ihre Berechtigung; denn sie beseitigte den Uebelstand, dass durch die starke Unterkühlung des Gefriergefässes eine nachträgliche Wirkung auf die Lösung ausgeübt wird, eine Wirkung, welche wegen der Nothwendigkeit einer schnelleren Ablesung nach Erreichung des höchsten Thermometerstandes das Resultat in grober Weise beeinflusste. Diese Methode ist natürlich vollständig unbrauchbar, wenn eine Kenntniss der ausgeschiedenen Eismenge gefordert wird. Denn der Thermometerstand in diesem Falle zeigt nicht wie in der früher beschriebenen Methode denjenigen Grad der Unterkühlung an, welcher die ausgeschiedene Eismenge bestimmt, sondern wird beeinflusst durch die Erwärmung in Folge der Eisausscheidung, welche die Gleichgewichtstemperatur herzustellen strebt. Der Punkt, bei dem das Thermometer wieder zu steigen anfängt, wird dem Augenblick entsprechen, wo die Eismenge schon so gross geworden ist, dass die Erwärmungsgeschwindigkeit durch Ankrystallisation gleich ist der Abkühlungsgeschwindigkeit durch Abkühlung des Kältebades. Diesem Verfahren gegenüber, bei welchem das Gefriergefäss nur um einen geringen Betrag abgekühlt wird, die Einstellung des Gleich-

Digitized by Google

gewichtes also nicht weiter leidet, scheint das von mir geübte auf den ersten Blick in so fern im Nachtheil zu sein, als es eine erhebliche Abkühlung des Gefriergefässes und in Folge dessen eine nachträgliche Wirkung auf das System auch nach vollständiger Ausscheidung des Eises im Schutzbade hervorruft. Dieser Einfluss macht sich aber nur dadurch geltend, dass sich während der ersten Minuten die Einstellung um ein Weniges ändert, bis sie schliesslich nach Ausgleichung der Temperaturen einen constanten Werth annimmt.

Gewisse Versuchsfehler können auch auf einzelne Theile des Apparates oder die Anordnung derselben zurückgeführt werden. Zur klinischen Kryoskopie ist allgemein der von Beckmann angegebene benutzt worden. Einige Autoren haben Aenderungen an ihm vorgenommen, welche nicht als Verbesserungen angesehen werden können, sondern vielmehr die Resultate durchaus ungünstig beeinflussen.

Zur Herstellung der Kältemischung dient am besten Wasser, gesättigte Kochsalzlösung und fein geschlagenes Eis oder Schnee. Eine Mischung von Eis und Viehsalz, wie sie Köppe empfiehlt, ist hierzu unbrauchbar. Die Anwendungen von Ammoniumnitrat oder Rhodankalium habe ich wegen ihrer Umständlichkeit aufgegeben. Um die Constanz des Kältebades während vereinzelter Bestimmungen zu erreichen, genügt es vollständig, das Batterieglas mit der Kältemischung durch Wolllappen oder Filz einzuhüllen. Bei systematischen Untersuchungen, für welche etwa auch ein besonderer Raum zur Verfügung steht, dürfte folgende Einrichtung des Kältebades sehr geeignet sein, wie ich sie auf Anrathen des Herrn Dr. Hausrath, Assistenten am hiesigen mathematisch-physikalischen Universitätsinstitut des Herrn Prof. Volkmann, vorgenommen habe*). Bei einer Zimmertemperatur von etwa 10°, einem Kältebade von — 0,7° bis 1,5° und einer Eismenge, welche dem Rührer genügende Bewegungsfreiheit lässt, zeigte sie innerhalb der Versuchszeit von zwei Stunden eine Erwärmung von nur 0,1°. Das Glas mit der Kältemischung steckt in einem allseitig etwa 1 cm weiteren, von ihm getrennt durch

*) Herrn Dr. Hausrath danke ich an dieser Stelle bestens für das liebenswürdige Interesse an meinen Untersuchungen.

Digitized by Google

Kork- oder Gummischlauchstückchen; dieses wieder steht, in Sägespäne eingebettet, in einem Holzkasten. Die Oberfläche der festgedrückten Sägespäne ist zum Schutze gegen Durchnässung mit Paraffin übergossen. Für die gleichmässige Vertheilung der Temperatur im Kältebade sorgt als Rührer eine runde Messingplatte, die mit einem senkrecht am Rande befestigten Metallstab auf- und abgeht und Ausschnitte für den Luftmantel und das in Zehntelgrade getheilte Thermometer des Kältebades besitzt. Die Rührer aus gebogenem Draht bewirken keine genügende Durchmischung. Die Metallplatte, welche das Kältebad bedeckt, trägt zwei Ausschnitte; einen länglichen am Rande zum Nachfüllen von Wasser, Eis oder Salzlösung und einen runden in der Mitte für den Luftmantel mit Gefriergefäss. Während des Versuches kann die Platte mit Filz überdeckt werden, welcher nur dem überragenden Stück des Gefriergefässes Durchgang gestattet.

Dass das Gefriergefäss nicht direct in die Kältemischung taucht, sondern erst in ein weiteres Glas gesteckt wird, wo sich ein gleichmässig temperirter Luftmantel bilden kann, ist für exacte Untersuchungen unerlässlich. Friedenthal[46]) hält den Luftmantel bei klinischen Arbeiten für entbehrlich. Meine Versuche haben mich überzeugt, dass die Resultate dadurch Fehler bis zu 0,02° erleiden.

Einen gewissen Fehler bedingt die Anordnung des klinischen Kryoskops, dass die Lösung nicht allseitig von Kältemischung umgeben ist, sondern nach oben hin ein Kork den Abschluss gegen die äussere Luft vermittelt, so dass die Einwirkung der äusseren, wärmeren Temperatur nicht ganz verhindert werden kann, während theoretisch eigentlich die gesammte latente Wärme, welche beim Gefrieren frei wird, ausschliesslich zum Erwärmen der Lösung und derjenigen Körper, welche in sie eintauchen, verwendet werden sollte.

Gegen die theoretische Forderung, dass im Momente des Gefrierens keine andere Ursache des Wiedererwärmens auftritt als die Eisbildung, wirkt das Rühren; denn der sich auf- und abwärts bewegende Rührerstiel wird oberhalb der Lösung erwärmt und trägt beim Eintauchen Wärme in die Lösung hinein. Vergrössert kann dieser Fehler noch dadurch werden, dass der Rührer an der Innenwand des Gefriergefässes oder am Hg-Bassin

Digitized by Google

des Thermometers reibt, was daher nie geschehen darf. Die oben erwähnte nothwendige Constanz des Rührens kann nur dadurch erreicht werden, dass man den Rührer durch einen Motor in Bewegung erhält*). Derselbe Motor kann gleichzeitig auch die Durchrührung der Kältemischung besorgen. Mir erwies sich bei dem Beckmann'schen Apparat für 12 ccm Lösungsmenge eine Rührergeschwindigkeit von 60 in der Minute als brauchbar. Wie der durch den Rührer verursachte Fehler bei dem Gefrierpunktswerthe berücksichtigt wird, soll weiter unten erwähnt werden. Der Versuch[26])[11]) aber, den Rührer durch Hin- und Herbewegen des Thermometergefässes zu ersetzen, ist als misslungen zu bezeichnen, da er ganz unbrauchbare Resultate veranlasst. O. Rumpel fand bei solchen Gefrierpunktsbestimmungen mit Thermometerrührung Schwankungen von 0,05° bis 0,1°.

Der wichtigste Theil des ganzen kryoskopischen Apparates, das Thermometer, kann, selbst wenn es von zuverlässigsten Technikern hergestellt ist, gewissen Fehlern unterworfen sein. Für die klinische Kryoskopie genügt ein Thermometer mit festem Nullpunkt, wie es schon R. Heidenhain eingeführt hat, mit einer in 0,01 Grade getheilten Skala von + 1,0 bis — 5,0°, innerhalb deren die Werthe für die Gefrierpunkte aller bisher untersuchten Körperflüssigkeiten liegen. Wichtig ist der Hinweis darauf, dass, besonders bei feinen Capillaren, der Hg-Faden beim Steigen in Folge der Adhäsion am Glase zurückgehalten und dadurch zu niedrig abgelesen wird. Diese Eigenthümlichkeit kann Ablesungsfehler von 0,001° bis 0,002° veranlassen und muss dadurch ausgeschaltet werden, dass man vor jeder Ablesung während des Steigens beständig am Thermometerstiele klopft.

Der Thermometerstand wird durch den Luftdruck beeinflusst. Abegg[41]) hat für 1 mm Hg-Druck den Thermometerstand um etwa 2×10^{-4} Grad erhöht gefunden, und auch Raoult beobachtete die gleichen Abweichungen für Thermometer, bei denen 0,01° einer Länge von $^1/_2$ mm entspricht. Ferner ist der Nullpunkt eines Thermometers gewissen Veränderungen durch die Temperatur des Aufbewahrungsraumes ausgesetzt. War es längere Zeit auf

*) Bei meinen Versuchen hat sich der kleine Heissluftmotor von Heinrici in Chemnitz bewährt.

Digitized by Google

Eis aufbewahrt, so tritt, wenn es sich auch nur kurze Zeit bei Zimmertemperatur befunden hat, eine Depression des Nullpunktes ein.

Ein Theil des Thermometerstieles ragt während der Gefrierpunktsbestimmungen stets aus der Lösung heraus, steht also unter dem Einflusse der Lufttemperatur. Die Correction für diesen herausragenden Faden ist nicht unmerklich. Aber alle diese Fehler, welche vom Thermometer herrühren, verursachen einzeln nur sehr geringe Ausschläge. Sie können zugleich mit dem Fehler, den das Rühren sowie die Erwärmung der Lösung durch die Aussentemperatur veranlassen, am besten in der Weise ausgeschaltet werden, dass man vor oder nach jeder Gefrierpunktsbestimmung einer Flüssigkeit auch den Gefrierpunkt des reinen Wassers bestimmt. Wenn die Fehler der beiden Bestimmungen die gleichen waren, so fallen sie bei der Berechnung der Depression, also bei der Differenz, heraus.

Die Gefrierpunktsbestimmung einer Körperflüssigkeit, z. B. des Harnes, dürfte somit unter Berücksichtigung der bisher erwähnten Fehlerquellen wie folgt verlaufen:

1. Bestimmung des Gefrierpunktes von reinem Wasser.

Das sorgfältig gereinigte und getrocknete Gefriergefäss wird mit dem Drei- bis Vierfachen der für eine Bestimmung nöthigen Menge destillirten Wassers gefüllt, das man zum grössten Theile gefrieren lässt, worauf man den flüssig gebliebenen Antheil weggiesst. Mit dem aufgethauten Eiswasser wiederholt man diese Procedur und erhält erst dann ein für die eigentliche Bestimmung genügend reines Wasser. Um die nach Nernst und und Abegg's Vorschrift richtige Temperatur für die Kältemischung im Schutzbade zu erhalten, ermittelt man den ungefähren Gefrierpunkt, indem man Gefriergefäss mit Rührer und Thermometer in das besondere Kältebad von etwa 4,0° stellt, unterkühlt und den höchsten Thermometerstand notirt. Die Summe aus diesem Werthe und der schon früher bei bekannter Zimmertemperatur und bestimmter Rührergeschwindigkeit für die gleiche Versuchsanordnung festgestellten Convergenztemperatur ergiebt die gesuchte Temperatur. Bei der genauen Bestimmung

Digitized by Google

des Wassergefrierpunktes sorgt man in dem Kältebade nur für Unterkühlung und Eisausscheidung; sobald aber das Thermometer steigt, wird das Gefriergefäss schnellstens in den Luftmantel des Schutzbades gesetzt, der Rührer am Triebwerk befestigt und in Gang gebracht, worauf man bei gleichmässiger und gleich schneller Rührerthätigkeit wie bei Ermittelung der Convergenztemperatur abwartet, bis sich das Thermometer constant einstellt, was gewöhnlich schon nach zwei bis drei Minuten erfolgt*). Nach Notirung des Thermometerstandes nimmt man das Gefriergefäss heraus, thaut alles Eis auf und wiederholt so noch zweimal die Bestimmung. Fast immer stimmen die beiden letzten Werthe gut mit einander überein und ergeben so den Werth für den Gefrierpunkt des reinen Wassers bei der betreffenden Versuchsanordnung.

2. Bestimmung des Harngefrierpunktes.

Das Gefriergefäss wird entweder mit chemisch reinem Alkohol und Aether getrocknet oder einfacher nach mehrmaligem Ausspülen mit dem ja fast immer sehr reichlich vorhandenen Harne mit Harn bis oberhalb des Hg-Bassinrandes gefüllt. Nun erfolgt, in derselben Weise wie bei Wasser, die ungefähre Bestimmung des Gefrierpunktes zur Berechnung der Schutzbadtemperatur und sodann dreimal die exacte Bestimmung. Hierzu thaut man den Harn ganz auf, unterkühlt in dem höchstens 4° unter dem zu erwartenden Gefrierpunkte temperirten Kältebad bei gleichmässigem Rühren, sobald aber Eisausscheidung eintritt, notirt man den dabei beobachteten Thermometerstand und verfährt dann, wie oben beschrieben. Nach Berücksichtigung des Wassergefrierpunktes und der Eiscorrection erhält man drei Werthe, die meistens nur innerhalb zwei bis acht Tausendstel Grad differiren, und deren arithmetisches Mittel die Depression des Harnes, also seine moleculare Concentration, anzeigt.

*) Bei hoher Aussentemperatur erst nach 10 Minuten.

Digitized by Google

Literatur.

Lehrbücher und Monographien.

W. Ostwald, Grundriss der allgem. Chemie 1899. Leipzig, Engelmann.
W. Nernst, Theoretische Chemie 1898. Stuttgart, Enke.
Kohlrausch, Praktische Physik 1896. Leipzig, Teubner.
Winkelmann, Handbuch der Physik 1896. Breslau, Trewendt.
Griesbach, Physikalisch-chemische Propädeutik 1895—1900. Leipzig, Engelmann.
Biltz, Die Praxis der Molekelgewichtsbestimmung 1898. Berlin, Fischer.
Köppe, Physikalische Chemie in der Medicin 1900. Wien, Hölder.
Fuchs, Anleitung zur Moleculargewichtsbestimmung 1895. Leipzig, Engelmann.
[1]) Traube, M., Experimente zur Theorie der Zellenbildung und Endosmose. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, S. 87.
[2]) de Vries, Eine Methode zur Analyse der Turgorkraft. Pringsh. Jahrbücher f. wissensch. Botanik 1884, Bd. 14, S. 427.
[3]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen 1877. Leipzig, Engelmann.
[4]) Blagden, On the effect of various substances in lowering the point of congelation in water. Philosoph. transactions 1788, v. 18, p. 277.
[5]) Rüdorff, Fr., Ueber das Gefrieren des Wassers aus Salzlösungen. Annalen d. Physik u. Chem. 1861, Bd. 114, p. 63.
[6]) Raoult, F. M., Comptes rendus, Bd. 87, S. 167; Bd. 94, S. 1517; Bd. 95, S. 188.
[7]) Raoult, F. M., Ueber Präzisionskryoskopie, sowie einige Anwendungen derselben auf wässerige Lösungen. Zeitschr. f. physik. Chem. 1898, Bd. 27, S. 617.
[8]) Castaigne, Physiologie de la pleure malade. Soc. méd. des hôp. 13. 7. 00. La presse méd. 1900, 18. 7. 00.
Castaigne, Toxicité du liquide céphalo-rachidienne et perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse. La presse méd. 1900, 7 Nov.; p. 325, no. 92.
[9]) Widal, Sicard et Ravaut, Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien, application à l'étude des méningites. La presse méd. 1900, p. 128.
[10]) Widal, Sicard et Monod, Perméabilité méningée à l'iodure de potassium au cours de la méningite tuberculeuse. La presse méd. 1900, 7 Nov., no. 92, p. 324.
[11]) Dreser, Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakolog. Mittel. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1892, Bd. 29, S. 303.
[12]) Tammann, Die Thätigkeit der Niere im Lichte der Theorie des osmot. Druckes. Zeitschr. f. physik. Chemie 1896, Bd. 20, S. 180.
[13]) Pauli, Ueber physik.-chem. Methoden und Probleme in der Medicin 1900. Wien, Perles.
[14]) Winter, De la concentration moléculaire des liquides de l'organisme. Archives de physiol. 1896, p. 114.

Digitized by Google

[15]) von Koranyi, Physiolog. u. klin. Untersuchungen üb. d. osmot. Druck thier. Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1897, 1898, Bde. 33, 34, S. 1.
[16]) Lindemann, Die Concentration des Harnes und Blutes bei Nierenkrankheiten mit einem Beitrage zur Lehre von der Urämia. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 65, S. 1.
[17]) Bugarszky, Beiträge zu den molecularen Concentrationsverhältnissen physiolog. Flüssigkeiten. Pflüger's Archiv 1897, Bd. 68, S. 389.
[18]) Paul Friedr. Richter und Róth, Experimentelle Beiträge zur Frage der Niereninsuffizienz. Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 30 u. 31, S. 657.
[19]) Albarran, Bernard, Bousquet, Compt. rend. de l'ass. franç. d'urologie 1899. La presse méd. 1900, no. 26, p. 256.
[20]) von Koranyi, Beiträge zur Theorie der Niereninsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Kurare bei derselben. Berl. klin. Wochenschr. 1899, Bd. 36, Nr. 36, S. 781.
[21]) M. Senator, Weitere Beiträge zur Lehre vom osmotischen Druck thier. Flüssigkeiten. Deutsch. med. Wochenschr. 1900, Bd. 26, Nr. 3, S. 48.
[22]) Szili, Ueber d. molec. Concentration des Blutes bei eclampsia gracidomen. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 43, S. 947.
[23]) Léon Bernard, De la perméabilité rénale. 13. Congrès internat. de méd. Paris 1900. La presse méd. 1900, no. 74, p. 159.
[24]) Senator, Berlin. medic. Gesellschaft, 29. Juni 1899. Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 31.
[25]) Géza Kövesi u. Wilh. Róth-Schulz, Ueber Störungen der wassersecernirenden Thätigkeit diffus erkrankter Nieren. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 15, Bd. 37, S. 321.
[26]) Waldvogel, Das Verhalten des Blutgefrierpunktes beim Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr. 1900, 15. Nov., Nr. 46, S. 735.
[27]) O. Rumpel, Ueber d. Methodik der Gefrierpunktsbestimmungen unter Berücksichtigung des Blutgefrierpunktes bei Typhus abdomin. Münch. med. Wochenschr. 1901, 5. Febr., Nr. 6, S. 223.
[28]) Bouchard, Molécule urinaire élaborée mogenne (poids, mombre, tonicité). Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1899, Bd. 1, Nr. 3, S. 557.
[29]) Róth, Elektrische Leitfähigkeit thierischer Flüssigkeiten. Virchow's Arch. 1898, Bd. 154, S. 466.
[30]) Claude et Balthazard, La cryoscopie des urines dans les affections du coeur et des reins. La presse méd. 1900, 17. Febr., Nr. 14, S. 85.
[31]) Achard, Diagnostic. de l'insuffisance rénale. Congr. internat. de médec. 7. 8. 1900. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 37, S. 827.
[32]) Merklen et Claude, Cinq cas d'albuminurie orthostatique avec examen cryoscopique des urines. Soc. méd. des hôp. 27. 7. 00. La presse méd. 11. 8. 00, Nr. 67, S. 69.
[33]) Labbé, Les fonctions des reins dans les néphritis chroniques. La presse méd. 1900, Nr. 34, S. 211.
[34]) Vaquez, Des méthodes propres à apprécier l'état des fonctions rénales. Soc. méd. des hôp. 9. Febr. 1900. La presse méd. 1900, Nr. 14, S. 64.
[35]) O. Moritz, Ueber d. klinischen Werth von Gefrierpunktsbestimmungen. St. Petersburger med. Wochenschr. 1900, Nr. 22.

Digitized by Google

[36]) R. Abegg, Uebergang des festen in den flüssigen Aggregatzustand; im Handbuch der Physik von A. Winkelmann 1896. Breslau, Trewendt.
[37]) E. Albert, Im Lehrbuch d. Physiol. des Menschen von Landois 1887, S. 164.
[38]) Beckmann, Ueber d. Methode der Moleculargewichtsbestimmung durch Gefrierpunktserniedrigung. Zeitschr. f. physik. Chemie 1888, Bd. 2, S. 639.
[39]) H. C. Jones, Ueber d. Gefrierpunkt sehr verdünnter Lösungen. Ebenda 1893, Bd. 11, S. 110.
[40]) Nernst und Abegg, ebenda 1894, Bd. 15, S. 681.
[41]) R. Abegg, Gefrierpunktserniedrigungen sehr verdünnter Lösungen. Ebenda 1896, Bd. 20, S. 207.
[42]) Pictet und Altschul, Die Gefrierpunkte von verschiedenen Flüssigkeitsgemengen. Ebenda 1895, Bd. 16, S. 18.
[43]) Eyckmann, Ein Apparat zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung. Ebenda 1888, Bd. 2. S. 264.
[44]) Nik. von Klobukow, Apparat für kryoskop. Untersuchungen. Ebenda 1889, Bd. 4, S. 10.
[45]) Lewis, Methode zur Bestimmung d. Gefrierpunkte von sehr verdünnten Lösungen. Ebenda 1894, Bd. 15, S. 365.
[46]) H. Friedenthal, Ueber eine neue Methode zur Bestimmung der Wirksamkeit von Fermentlösungen. Centralbl. f. Physiol. 1899, Bd. 13, Nr. 19, S. 481.
[47]) J. H. van't Hoff, Die Rolle des osmot. Druckes in der Analogie zwischen Lösungen und Gasen. Zeitschr. f. phys. Chemie 1887, Bd. 1, S. 481.
[48]) Svante Arrhenius, Ueber die Dissociation der in Wasser gelösten Stoffe. Ebenda, S. 631.

Digitized by Google

Digitized by Google

AUS DEM INSTITUT FÜR ALLGEMEINE PATHOLOGIE
DER KAISERLICHEN UNIVERSITÄT MOSKAU.

ÜBER DIE FUNCTIONSFÄHIGKEIT DES FETTIG DEGENERIRTEN HERZENS.

Von

Dr. W. LINDEMANN,
PRIVATDOCENT UND ASSISTENT.

(HIERZU TAFEL VI UND VII.)

Digitized by Google

Digitized by Google

Obgleich die fettige Degeneration des Herzens in mancher Hinsicht ein hervorragendes Interesse darbietet, ist sie bis jetzt nur sehr wenig experimentell untersucht worden, und deswegen sind auch die jetzigen Kenntnisse über den Einfluss dieser Veränderung auf die Herzthätigkeit sehr dürftig. In der That stehen den älteren Ansichten von namhaften Forschern, welche dieser Entartung einen sehr grossen Einfluss auf die Herzfunction beimessen zu müssen glaubten (Stokes, Eichhorst), nicht minder gewichtige neuere Behauptungen gegenüber, denen zu Folge die fettige Degeneration nur sehr geringen Einfluss auf die Herzthätigkeit haben soll (Leyden, Strümpel u. A.).

Da aber erstens neueren Ansichten über die Automatie des Herzmuskels zu Folge die Verbreitung und der Rhythmus der Herzcontractionen eine directe Function der Muskelzelle sein soll und ausserdem die in den anderen Organen (z. B. Niere, Leber) gefundenen Veränderungen keinen Zweifel erlauben, dass es sich in der That um destructive Vorgänge bei der fettigen Degeneration handelt, so sind derartige klinische Behauptungen gewiss nicht ohne weitere experimentelle Prüfung annehmbar. Wenn also die fettige Degeneration des Herzens, wie es schon Leyden (Zeitschr. f. klin. Medicin V) berichtet, nicht immer zu objectiven Erscheinungen führt und manchmal, bei völliger Abwesenheit jeglicher Herzsymptome im Leben, erst auf dem Sectionstische hochgradige Verfettungen gefunden werden (Krehl, Arch. f. klin. Medicin 51. Bd.), so ist die Ursache darin zu suchen, dass die fettige Metamorphose des Herzens, gleichwie die anderer Organe durchaus kein einheitlicher Process ist, vielmehr durch verschiedenartigste Ursachen hervorgerufen werden kann. So kommt sie in der Form der fettigen Infiltration bei manchen

Digitized by Google

Thieren sowohl in der Skeletmuskulatur, wie im Myocardium vor, ohne die geringste Beeinträchtigung der Function dabei hervorzurufen. Es ist leicht denkbar, dass derartige Infiltrationszustände auch unter pathologischen Verhältnissen vorkommen — entweder in reiner Form, oder mit der echten endocellularen Fettbildung combinirt — und auf diese Weise eine jede quantitative Beurtheilung der Intensität des Processes unmöglich machen.

Deswegen halte ich es für ausgeschlossen, dass klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen, selbst wenn dieselben mit quantitativer Fettbestimmung verbunden sind, wie es Krehl empfiehlt, noch etwas zur Entscheidung dieser Frage beitragen werden, sondern glaube, dass derartige Fragen nur auf experimentellem Wege gelöst werden können.

Wenn auch Krehl (l. c.) eine entgegengesetzte Meinung ausgesprochen hat, so ist dagegen einzuwenden, dass es ausser der Phosphorvergiftung, deren Wirkung er als wenig beweiskräftig bezeichnet, weil der Phosphor, wie bekannt, ein Herzgift ist, noch eine ganze Reihe von Eingriffen giebt, die die Herzmuskulatur direct nicht beeinflussen und dennoch fettige Metamorphose hervorzurufen im Stande sind. Ausserdem wird auch bei der Phosphorvergiftung eine directe Herzwirkung nur bei der Anwendung äusserst grosser Gaben beobachtet, die nicht nur für die Hervorrufung der fettigen Metamorphose nicht nöthig sind, sondern im Gegentheil in den meisten Fällen keine fettige Degeneration zu Stande bringen. Dessen ungeachtet sind derartige experimentelle Untersuchungen sehr gering an Zahl. Mir sind wenigstens nur die Untersuchungen von Welch, Bâlint, Hasenfeld und Fennyvessy bekannt.

Welch (Medical News 1888) hat Versuche über die Herzthätigkeit bei der Ueberhitzung angestellt, ein Eingriff, bei welchem, wie die Untersuchungen von Litten, Weschowsky[1]) u. A. gezeigt haben, ausgedehnte fettige Metamorphose der meisten Organe beobachtet wird; diese wird wahrscheinlich durch die Veränderungen des Blutes erzeugt. Der Blutdruck und die Erregbarkeit des Nervus vagus blieben bei solchen Thieren

[1]) Ziegl. Beitr. XXI.

Digitized by Google

(Kaninchen) trotz ausgedehnter Degeneration des Myocardiums völlig normal.

Ebenso negativ waren die Versuchsergebnisse von Bâlint (Deutsche med. Wochenschr. 1898), welcher, die Ursachen der Incompensation bei den Herzfehlern erforschend, zwei Thiere, bei welchen die Semilunarklappen der Aorta zerstört waren, mit Phosphor vergiftete. Trotz der sehr grossen Gaben und lang dauernden Vergiftung (es waren 0,01 pro die bis 0,066 verabreicht) sind auch hier keine Compensationsstörungen eingetreten.

Viel ausführlicher haben diese Frage Hasenfeld und Fenny-vessy (Berliner klin. Wochenschr. 1899) bearbeitet, welche auch die Phosphorvergiftung als Mittel zur Erzeugung der fettigen Degeneration benutzten.

Diese Arbeit ist die einzige, welche die Frage über die Functionsfähigkeit des veränderten Herzmuskels berührt und einer ausführlichen experimentellen Analyse unterwirft. Diese Forscher haben nicht nur den Blutdruck gemessen, sondern auch eine Steigerung der Herzthätigkeit durch die Reizung der Vasomotoren, welche mittelst Faradisation der Nasenschleimhaut und durch Erstickung hervorgerufen wurde, sowie durch Compression der Aorta descendens am curarisirten Thiere zu Stande gebracht und dabei gleich den früher genannten Forschern nur sehr geringfügige Veränderungen der Herzfunction constatirt. Der Blutdruck blieb auf der normalen Höhe, die Steigerung der Widerstände wurde vom fettig degenerirtem Herzen ebenso lange wie vom gesunden ertragen, nur sank manchmal nach der Erstickung der Blutdruck unter die Norm; auch wurde das Wiederauflösen der Aortaligatur vom kranken Herzen nicht ertragen, wie es bei gesundem der Fall ist. Eine Verlangsamung des Pulses war auch nur in der Agonie zu beobachten, wobei auch der Blutdruck sank. Arhythmie der Herzcontractionen war nur im agonalen Zustande manchmal zu sehen.

Wie aus diesen Angaben zu sehen ist, stimmen die experimentell gewonnenen Thatsachen mit den klinischen Erfahrungen gut überein, aber es ist kaum möglich, die nur auf der Untersuchung der Phosphorvergiftung beruhenden Ergebnisse für die Erklärung der Fettdegeneration des Herzens im Allgemeinen zu benutzen.

Digitized by Google

Erstens ist, wie schon Krehl (l. c.) angiebt, die Herzwirkung des Phosphors durch die Arbeiten von Mayer und Loewi gut bewiesen, und wenn auch die Experimente von Hasenfeld und Fennyvessy selbst in dieser Hinsicht nur negative Erfolge verzeichnen, so ist es dennoch sehr wünschenswerth, andere Beweise für die Richtigkeit des von ihnen vertretenen Standpunktes zu haben.

Zweitens ist es durch die Untersuchungen von Lebedeff, Rosenfeld und die meinigen (Ziegl. Beitr. XXV) bekannt, dass der Phosphor einen sehr ergiebigen Fetttransport im Organismus erzeugt und deswegen aus der Menge des in den verfetteten Organen sich vorfindenden Fettes kein sicherer Schluss auf die Stärke der eigentlichen Degeneration zu ziehen ist, und wird auch die letzte von Rosenfeld selbst gänzlich verneint. Wenn ich mich der Meinung Rosenfeld's auch nicht anschliessen kann, so muss ich dennoch auf Grund eigener Erfahrung gestehen, dass gerade im Herzen die eigentlichen Protoplasmaveränderungen bei der Phosphorvergiftung auffallend gering sind, besonders im Vergleiche mit denen der Leber und der Niere.

Drittens haben Hasenfeld und Fennyvessy an demselben Thiere nur eine einzige Blutdruckmessung vorgenommen und zum Vergleich die Mittelwerthe, welche an anderen auf dieselbe Weise operirten Thieren gewonnen wurden, benutzt. Ein solches Verfahren ist aber kaum als empfehlenswerth zu bezeichnen, da auch unter „normalen" Verhältnissen der Blutdruck beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Deswegen sind für die Entscheidung derartiger Fragen nur wiederholte vergleichende Messungen an demselben Thiere zu verwenden.

In Folge dessen schien es mir ein gewisses Interesse zu haben, die Herzthätigkeit bei anderen noch nicht untersuchten Formen der fettigen Metamorphose zu untersuchen.

Ich habe für meine Experimente einen von mir schon nach mehreren Richtungen untersuchten Stoff — das Pulegon —, den wirksamen Bestandtheil des ätherischen Oeles der Flohkrautminze (Mentha Pulegium), benutzt. Diese Substanz hat eine sehr geringe Herzwirkung und ist als Stoffwechselgift dem Phosphor wenigstens gleichzustellen (vgl. meine Arbeiten: Ziegler's Beiträge XXV; Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1899 und

Digitized by Google

Zeitschr. f. Biologie 1900). Es hat aber vor dem letztgenannten Gifte für die vorliegende Frage den grossen Vorzug, dass bei der Pulegonvergiftung die degenerativen Veränderungen weit stärker ausgesprochen sind, und soviel ich aus meinen früheren Experimenten schliessen kann, ist ein Transport von Fett nicht nachweisbar. Wenigstens habe ich weder in dem Fettkörper des Frosches noch in dem Knochenmark und dem Fettgewebe des Kaninchens die für die Phosphorvergiftung so charakteristischen Resorptionserscheinungen gefunden. Im Myocardium wird bei der Pulegonvergiftung niemals eine so massige Fettansammlung wie beim Phosphor beobachtet, dagegen zeigt eine jede fetthaltige Muskelzelle noch andere, meistens sehr tiefgehende Veränderungen, Verlust der Querstreifung, Zerfall des Chromatingerüstes im Kerne u. s. w. Als Versuchsthiere habe ich ausschliesslich Hunde verwendet, welche durch subcutane Injection von Oleum Pulegii vergiftet wurden. Weder durch die verschiedene Grösse der Dosis noch durch andere schädigende Einflüsse, wie z. B. einen Aderlass, lässt sich eine besonders starke Betheiligung des Herzmuskels erzeugen und man ist auch hier wie bei den meisten Vergiftungen auf den Zufall angewiesen. Man kann aber die Versuche in zwei grundverschiedene Gruppen trennen: solche, in welchen die Degeneration diffus über das ganze Myocardium der beiden Ventrikel sich verbreitet und auch in der Muscularis der Arterien nachzuweisen ist, und solche, wo dieselbe, dem Typus der gewöhnlichen Fettdegeneration des Herzens folgend, fast ausschliesslich den rechten Ventrikel und seine Papillarmuskeln betroffen hat. Die degenerativen Veränderungen ergreifen aber, wie erwähnt, bei der Pulegonvergiftung niemals die sämmtlichen Muskelfasern, sondern es bleiben immer zahlreiche Zellen ohne jegliche mikroskopisch nachweisbare Veränderungen zwischen den erkrankten liegen. Es soll dabei noch erwähnt werden, dass bei der Pulegonvergiftung gleichwie bei anderen Formen der Herzverfettung (Goebel, Centralbl. f. allgem. Path. 1898) die Vorhöfe nur in einem sehr geringen Grade betroffen werden, ja in den meisten Fällen sogar vollständig unverändert bleiben.

Der Blutdruck der vergifteten Thiere wurde dann einer wiederholten Messung unterworfen, welche auch in allen Versuchen der Vergiftung vorausgeschickt wurde. Der Blutdruck

Digitized by Google

wurde mit dem Quecksilbermanometer graphisch registrirt und die gewonnenen Curven einer weiteren Analyse unterworfen.

Ausser der einfachen Messung des Blutdruckes waren auch verschiedene Eingriffe vorgenommen, um die Herzarbeit zu steigern und auf diese Weise den Grad seiner Resistenzfähigkeit zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurde Ligirung der Aorta descendens, Erstickung oder Reizung centraler Stümpfe von sensibeln Nerven vorgenommen.

Eine specielle Untersuchung hat auch das Verhalten des Vagus gefordert, da es in mancher Hinsicht von Wichtigkeit war, dessen Einfluss auf die Thätigkeit des veränderten Herzens sowie seine Theilnahme an dem Bilde der Vergiftung näher zu bestimmen.

Was die allgemeinen Erscheinungen bei dieser Vergiftung anbetrifft, so verweise ich auf meine früheren Arbeiten (Ziegler's Beiträge XXV; Arch. f. experim. Path. und Pharm. 42; Zeitschr. f. Biologie 1900), und werde hier nur die functionellen Störungen des Herzens besprechen.

Dieselben sind je nach dem Grade und der Localisation der anatomischen Veränderungen und der Betheiligung der Muscularis der Arterien etwas verschieden; aber für alle Versuche lässt sich als constante Erscheinung eine Verkleinerung der systolischen Elevationen, eine Beschleunigung des Pulses und Fehlen jeglicher Arhythmie feststellen.

Was dagegen den Blutdruck und die Resistenzfähigkeit des Herzens bei gesteigerten Ansprüchen anbetrifft, so verhalten sich dieselben den Veränderungen des Myocardiums entsprechend: bei dem nur local degenerirten Herzen sind sie vollständig normal und erfahren erst eine Beeinträchtigung, sobald die Degeneration einen gewissen Grad übersteigt. Bei geringfügiger Herzverfettung wird gewöhnlich selbst ein Steigen des Blutdruckes beobachtet, wahrscheinlich durch eine Vasomotorenreizung verursacht; denn durch die Einleitung einer Chloroformnarkose sinkt bei einem solchen Thiere der Blutdruck bald tief unter die Norm.

Eine Ligirung der Aorta descendens wurde von einem solchen Herzen 70 Minuten ohne die geringsten Schwächeerscheinungen ausgehalten und das Thier starb erst nach der Lösung derselben, wobei der Blutdruck, wie solches schon Hasenfeld und Fenny-

Digitized by Google

vessy beobachtet haben, tief unter die Norm sank. Ebenso gut wird von einem solchen Herzen die Erstickung vertragen (siehe Tabelle 2 und 3).

Ganz anders verhalten sich solchen Eingriffen gegenüber Herzen, bei denen ein progressives Sinken des Blutdruckes in Folge von schweren Veränderungen schon bald nach der Vergiftung zu beobachten ist. Nach der Ligirung der Aorta descendens steigt zwar der Blutdruck in die Höhe, denselben Grad wie in der Norm erreichend, hält sich aber nicht lange auf solchem Niveau, sondern sinkt ziemlich schnell unter die Norm. Der Tod tritt gewöhnlich nach etwa 20 bis 25 Minuten ein bei verschlossener Aorta descendens. Ebenso schlecht wird die Erstickung vertragen.

Auch bei der Reizung von Stümpfen centraler sensibler Nerven ist es zu verzeichnen, dass in solchen Fällen das Steigen des Blutdruckes nicht so stark ist und trotz der fortgesetzten Reizung nur kurze Zeit dauert, was wahrscheinlich auf die Veränderungen der Muscularis zu beziehen ist.

Als Beispiele für die Veränderung der Herzthätigkeit durch die subacute Pulegonvergiftung mögen folgende Tabelle und Curven dienen. (Tabelle 1 siehe S. 440.)

Bei den ein Steigen des Blutdruckes hervorrufenden Eingriffen haben sich diese Herzen auf folgende Weise verhalten:

(Tabelle 2 und 3 siehe S. 441 und 442.)

Wir haben also je nach der Localisation der Veränderungen entweder fast vollständige Erhaltung der Herzkraft, trotz der kleinen systolischen Elevationen und des schnellen Pulses, oder nebst einem Sinken des Blutdruckes auch eine verminderte Resistenzfähigkeit des Herzens. Die Ergebnisse der ersten Versuche stimmen also fast vollständig mit denen von Hasenfeld und Fennyvessy überein, und es ist möglich, dass auch bei der Phosphorvergiftung, je nach der Localisation, verschiedenes Verhalten existirt. Wenigstens muss ich darauf aufmerksam machen, dass auch bei der Pulegonvergiftung die meisten Thiere nur durch locale Herzverfettung reagiren, so dass bei dem von Hasenfeld und Fennyvessy angewendetem statistischen Verfahren die mittleren Zahlen vielleicht deswegen in den Bereich

Digitized by Google

Tabelle 1.

Diffuse Degeneration des Myocardiums, nur die Vorhöfe und die tiefen Schichten der Muskulatur des linken Ventrikels sind frei geblieben. Die Muscularis in den Arterien ist auch fast überall degenerirt.			Zerstreute Degenerationsherde meistens nur in den Papillarmuskeln und der Wand des rechten Ventrikels. Die Arterien sind normal geblieben.		
	Blutdruck	Pulszahl		Blutdruck	Pulszahl
Versuch I.			**Versuch III.**		
Vor der Vergiftung	56	56	Vor der Vergiftung	61,5	56
35 Minuten nach der Injection von 3 ccm	57	57	Nach 36 Stunden	66,5	132
Nach 24 Stunden	59,5	140	**Versuch VIII.**		
Nach 48 Stunden	49,5	168	Vor der Vergiftung	60	54
Nach 72 Stunden (Agonie) .	21,5	160	Nach 24 Stunden	80	72
Versuch II.			Nach 48 Stunden	75	96
Vor der Vergiftung	47,5	48	Nach 120 Stunden	80	108
Nach 48 Stunden (5 ccm) .	36,5	84	Nach 144 Stunden	95	138
Nach 72 Stunden (0,2 ccm Digitalis)	37	40	Nach 152 Stunden (Agonie) Fig. 2.	68	204
Versuch IV.			**Versuch X.**		
Vor der Vergiftung	52	58	Vor der Vergiftung	70	72
Nach 48 Stunden (5 ccm) .	33,5	148	Nach einem Aderlass von 400 ccm	72	96
Nach 72 Stunden (0,2 ccm Coffeïn)	12,5	72	Nach 24 Stunden nach der Vergiftung	73	84
Nach 96 Stunden	12	100	Nach 48 Stunden nach der Vergiftung	73	102
Nach 108 Stunden (Agonie) Fig. 1.	12	92	Nach 96 Stunden (4 Stunden vor dem Tode)	83	264

der Norm fallen, weil Fälle mit hohem und solche mit erniedrigtem resp. normalem Drucke zusammengerechnet waren.

Wir müssen jetzt noch die Erscheinungen besprechen, welche, soviel aus der Arbeit von Hasenfeld und Fennyvessy zu sehen ist, bei der Phosphorvergiftung nicht vorkommen und also für die Pulegonvergiftung specifisch zu sein scheinen. Diese sind das manchmal auftretende Steigen des Blutdruckes nebst der Beschleunigung des Pulses und der Verkleinerung der systolischen Elevationen.

Digitized by Google

Tabelle 2. Herzthätigkeit bei Aortencompression.

	Blutdruck	Puls-frequenz
Versuch VI.		
Vor der Vergiftung	65	48
Nach 48 Stunden	80	144
40′ nach der Abklemmung	105	92
70′ nach der Abklemmung	100	94
Versuch VIII (Agonie).		
Vor der Vergiftung	60	54
Vor der Abklemmung	55	174
Nach 35″	99	204
Nach 8′	58	252
Nach 14′	16	120
Nach 20′	4	16
Nach 23′ Tod		

Tabelle 3. Herzthätigkeit bei Erstickung.

	Blutdruck mm	Puls-frequenz 1′
Versuch I.		
Erstickung durch Verschluss der Trachea. Vagotomie.		
Vor der Erstickung	35	174
Nach der Erstickung 10″	67	174
Nach der Erstickung 60″	95	174
Nach der Erstickung 160″	7	190
Tod nach 3 Minuten		
Versuch IV.		
Erstickung durch Verschluss der Trachea. Vagotomie.		
Vor der Erstickung	12	92
Nach der Erstickung 20″	18	60
Nach der Erstickung 90″	25	63
Nach der Erstickung 10′	5	44
Tod nach 11 Minuten		

Digitized by Google

	Blutdruck mm	Pulsfrequenz 1′
Versuch V.		
Erstickung durch Verschluss der Trachea. Vagotomie.		
72 Stunden nach der Vergiftung .	45	176
Nach der Erstickung 20″	45	176
„ „ „ 75″	50	72
„ „ „ 150″	60	40
„ „ „ 180″	70	40
„ „ „ 300″	60	40
„ „ „ 480″	50	36
„ „ „ 500″	30	32
Tod nach 17 Minuten		

Da schon Falk, der erste Beobachter, welcher über das Oleum Pulegii schrieb, eine Vagusreizung als Ursache des von ihm beobachteten Sinkens des Blutdruckes und der Verlangsamung des Pulses feststellen zu müssen glaubte, habe ich diese Angabe schon in einer früheren Arbeit einer experimentellen Prüfung unterworfen und dabei gefunden, dass eine solche Wirkung ausschliesslich auf den Einfluss des bei starker Pulegonvergiftung in Folge der centralen Paralyse eintretenden Athmungsstillstandes zurückzuführen ist, da diese Erscheinungen bei der Einleitung der künstlichen Athmung sofort verschwinden.

Solche Vagusreizung und Athmungsstillstand treten ausserdem nur bei acuter Vergiftung und ausschliesslich nur bei der Anwendung von ganz grossen Dosen ein (ca. 1 ccm pro Kilo beim Hunde). Deswegen ist es kaum wahrscheinlich, dass die genannten Erscheinungen auf eine centrale Vagusparalyse zurückzuführen seien.

Dessen ungeachtet habe ich, um diesem Einwande vorzubeugen, auch die Erregbarkeit des Vagus sowohl in seinem centralen als auch peripheren Abschnitte untersucht und dabei gefunden, dass 1. die Erregbarkeit der peripheren Endigungen im Herzen vollständig erhalten bleibt, 2. eine Digitalisvergiftung deutliche Verlangsamung des Pulses zur Folge hat, und 3. bei der selbst in der Agonie vorgenommenen Erstickung eine deut-

Digitized by Google

liche Pulsverlangsamung beobachtet wird. Diese Thatsachen sprechen entschieden gegen die Annahme einer centralen Vagusparalyse, und es ist wahrscheinlich, dass die Verkleinerung der systolischen Elevationen und die Tachycardie als Symptome der relativen Herzschwäche zu betrachten sind. Die kleine Steigerung des Blutdruckes ist also vor Allem auf die Veränderung der peripheren Widerstände zurückzuführen und als Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme kann die Thatsache gelten, dass diese Drucksteigerung 1. ausbleibt, sobald die Muscularis der Arterien auch an der Degeneration theilnimmt, und 2. dass sie bei der Chloroformirung verschwindet.

Als Endergebniss kann also angenommen werden, dass unter bestimmten Verhältnissen auch durch die fettige Degeneration des Myocardiums Herzschwäche verursacht sein kann, dass aber im Allgemeinen wegen der nur theilweisen Betheiligung der Muskulatur des Herzens an dem krankhaften Processe die Kraft des Herzens lange auf der normalen Höhe erhalten sein kann. Die Abwesenheit der Störungen des Herzrhythmus ist auch wahrscheinlich auf derartige partielle Betheiligung zurückzuführen — wenigstens wird es von manchen Autoren angegeben, dass selbst bei der schwieligen Myocarditis die Arhythmie keine constante Erscheinung ist und nur bei ganz bestimmter Localisation der Veränderungen vorkommt. Es kann selbstverständlich nicht die Aufgabe dieser Untersuchung sein, diese Localisation näher bestimmen zu wollen.

Wenn auch die angeführten experimentellen Befunde die Frage nach der functionellen Leistungsfähigkeit des fettig degenerirten Herzens nicht endgültig lösen, da, wie gesagt, eine solche Lösung nur auf einer ganzen Reihe derartiger Untersuchungen beruhen kann, welche sämmtliche Formen der fettigen Metamorphose umfassen müsste, so hoffe ich dennoch an diesem Beispiele gezeigt zu haben, dass die functionellen Veränderungen nicht minder vielgestaltig sein können, als die morphologischen und dass sie kaum durch eine einfache Formel auszudrücken sind.

Moskau, den 18. December 1900.

Digitized by Google

Digitized by Google

AUS DEM CHEMISCHEN LABORATORIUM VON
PROF. M. v. NENCKI ZU ST. PETERSBURG.

ÜBER DIE SPALTUNGSPRODUCTE DES PFERDEGLOBINS.

VON

D. LAWROW.

Digitized by Google

Digitized by Google

Die Histone bilden eine besondere Gruppe von Eiweisskörpern, deren klare und scharfe Charakterisirung im Wesentlichen von dem Studium ihrer Spaltungsproducte zu erwarten ist.

Die bis jetzt untersuchten Histone, und zwar das Gänseblut-histon[1]), Histon von Leukocyten[2]), Globin[3]) und Scombron[4]) erscheinen nach ihrer Elementarzusammensetzung, und zwar in Beziehung auf C- und N-Gehalt sehr verschieden, wie dies die folgende Tabelle zeigt:

	Gänseblut-histon		Histon von Leukocyten	Pferde-globin	Scom-bron
	Mittel aus den mit Alkohol und Aether gefällten Präparaten	Mittel aus den mit Ammoniak behandelten Präparaten			
	Proc.	Proc.	Proc.	Proc.	Proc.
C	50,67	52,31	52,34	54,97	49,86
H	6,99	7,09	7,31	7,20	7,23
N	17,93	18,46	18,35[5])	16,89	19,79
S	0,50	—	—	0,42	0,79

Für das Histon von Leukocyten und für das Pferdeglobin ist ihr Gehalt an Diaminostickstoff ermittelt worden. Nach den Angaben von A. Kossel[6]) enthält das Histon aus den Leukocyten ungefähr 40 Proc. Stickstoff in Form von Hexonbasen und nach den Bestimmungen von W. Hausmann[7]) sind in dem

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VIII, S. 511—515. — [2]) L. Lilienfeld, ebenda, Bd. XVIII, S. 473—481. — [3]) Fr. N. Schulz, ebenda, Bd. XXIV, S. 448—481. — [4]) Ivar Bang, ebenda, Bd. XXVII, S. 463—486. — [5]) Nach den Angaben von Ivar Bang (l. c.). — [6]) A. Kossel, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, 13. — [7]) W. Hausmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXIX, S. 136—145.

Digitized by Google

Pferdeglobin ungefähr 29 Proc. Stickstoff als Diaminostickstoff vorhanden. Diese beiden Histone zeigen also bezüglich der Vertheilung des Stickstoffs in dem Molecüle einen ziemlich scharfen Unterschied.

Die Histone sind in Beziehung auf die Spaltungsproducte nur wenig untersucht. Für das Histon von Leukocyten wurde gezeigt, dass es bei der Zersetzung durch Salzsäure alle drei Hexonbasen liefert [1]).

Angesichts sowohl des principiellen Interesses, welches das Studium der Spaltungsproducte der Histone darbietet, als auch einer wünschenswerthen schärferen Charakterisirung des Pferdeglobins wegen habe ich die bei der Spaltung des Pferdeglobins auftretenden Hexonbasen qualitativ und quantitativ bestimmt.

Das hierfür benutzte Oxyhämoglobin des Pferdes wurde folgendermaassen dargestellt. Das frisch gelassene, mit Ammoniumoxalat gemischte (1 g des Salzes auf je 1 Liter Blut) Blut wurde bei niedriger Temperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurden die Plasma- und Leukocytenschichte abgegossen, und der Blutkörperchenbrei mit dem doppelten Volumen destillirten Wassers und etwas Aether sorgfältig gemischt. Die Mischung wurde zuerst bei Zimmertemperatur, darauf bei etwa 0° 24 Stunden gehalten. Die erhaltene, durch Fliesspapier filtrirte Lösung von Blutfarbstoff wurde mit $^1/_4$ Volumen stark abgekühlten 95 proc. Alkohols allmählich unter sorgfältigem Umrühren gemischt, und die Mischung bei — 10° C. bis — 15° C. ungefähr 24 Stunden gehalten. Der bei der niedrigen Temperatur abgeschiedene krystallinische Niederschlag wurde zwischen Fliesspapier stark abgepresst und durch die zweimalige, auf gleiche Weise ausgeführte Krystallisation gereinigt. Auf diese Weise habe ich etwa 247 g Substanz dargestellt.

Ein Theil des Oxyhämoglobins, und zwar etwa 70 g, wurde nur einmal umkrystallisirt; die umkrystallisirte Substanz wurde stark zwischen Fliesspapier abgepresst.

Das Anfangs bei 80 bis 90° C., sodann bei 105 bis 110° C. bis zum constanten Gewichte getrocknete Oxyhämoglobin wurde

[1]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVIII, S. 388—398.

Digitized by Google

durch Kochen mit Salzsäure bei Gegenwart von Zinn gespalten. Auf 317 g Substanz

$$\left(= \frac{317 \times 94 \cdot 1}{100} \text{ g Globin}^{1})\right)$$

kamen 60 g Zinn und 2 Liter 20 proc. Salzsäure. Die Mischung wurde zuerst in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben auf dem Wasserbade bis zur Auflösung des Eiweisses bei 50 bis 60° C. erwärmt und hierauf auf dem Sandbade 72 Stunden gekocht, wobei der Rückflusskühler am oberen Ende mit einem ungefähr 20 cm langen Capillarröhrchen verschlossen wurde.

Die erhaltene, mit 6 Liter destillirten Wassers verdünnte Lösung der Zersetzungsproducte gab nach 24 stündigem Stehen in der Kälte einen ganz unbedeutenden, schwarzbraun gefärbten Niederschlag. Die Huminsubstanzen sind also bei dieser Behandlung des Oxyhämoglobins nur in einer sehr unbedeutenden Menge entstanden.

Nach der Entfernung des Zinns durch Schwefelwasserstoff wurde die bis auf 6 Liter verdünnte Lösung durch Phosphorwolframsäure gefällt. Der abgesaugte, dreimal mit destillirtem Wasser ausgewaschene und zudem jedesmal mit Fliesspapier stark abgepresste Niederschlag wurde bei 60 bis 65° C. durch Barytwasser zerlegt. Das Barytphosphorwolframat wurde dreimal mit heissem Wasser extrahirt, und durch die vereinigten Filtrate Kohlensäure hindurchgeleitet. Der Gehalt der nach Abdampfen und Filtriren gewonnenen Lösung an organischen Substanzen betrug 60,653 g; daneben waren 1,75 g anorganische Substanzen vorhanden.

Es geht hieraus hervor, dass die Quantität der bei der obigen Zersetzung des Pferdeglobins entstehenden basischen Producte ungefähr 20,3 Proc. vom Gewichte des Globins beträgt.

Die Menge der genannten, bei derselben Zersetzung des Histons von Leukocyten entstehenden Producte beläuft sich auf ungefähr 25 Proc.[2]).

Aus der wässerigen Lösung der basischen Zersetzungsproducte wurden alle drei Hexonbasen, und zwar Histidin, Arginin und Lysin, isolirt. Die zwei erstgenannten Substanzen wurden von

[1]) D. Lawrow, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVI, S. 343—349. — [2]) D. Lawrow, l. c.

Digitized by Google

der letzten resp. von den anderen basischen Producten nach der von A. Kossel[1]) angegebenen Methode und von einander nach dem Verfahren von Hedin[2]) getrennt.

Histidinfraction. Die Fällung des Histidins und Arginins wird in der bis auf 1 Liter eingeengten wässerigen Lösung der basischen Zersetzungsproducte ausgeführt. Der durch Silbernitrat und Aetzbaryt erhaltene sehr voluminöse Niederschlag wurde nach 1- bis 2stündigem Stehen abgesaugt, stark zwischen Fliesspapier abgepresst, dreimal mit Wasser ausgewaschen und zwar unter jedesmaligem sorgfältigen Abpressen zwischen Fliesspapier, und in sehr verdünnter Salpetersäure gelöst. Der filtrirten, bis auf 1 Liter eingeengten Lösung wurde abwechselnd Ammoniak und Silbernitrat so lange zugesetzt, als noch die Bildung eines Niederschlages stattfand. Der erhaltene Niederschlag von Silberhistidin wurde abgesaugt, stark zwischen Fliesspapier abgepresst, dreimal mit Wasser ausgewaschen, und zwar unter jedesmaligem Abpressen zwischen Fliesspapier, und durch verdünnte Salzsäure zersetzt. Die filtrirte Lösung wurde durch Thierkohle entfärbt, auf dem Wasserbade bis zur sirupösen Consistenz resp. beginnenden Krystallisation bei 60 bis 65° C. eingedampft, mit den gleichen Volumen concentrirter Salzsäure gemischt, noch weiter vorsichtig, und zwar bei 50 bis 60° C., eingedickt, abgekühlt und mit dem gleichen Volumen absoluten Alkohols gemischt. Die Mischung wurde sammt der ganz kleinen Menge Spülwassers in einen conischen mit Kork verschliessbaren Kolben übertragen und weiter zuerst mit Alkohol, dann mit Aether sehr allmählich, und zwar im Verlaufe von 24 bis 48 Stunden, versetzt, solange noch ein krystallinischer Niederschlag entstand. Die abgesaugten Krystalle wurden noch einmal auf die angegebene Weise umkrystallisirt. Die Ausbeute an der einmal umkrystallisirten, im Vacuum-Exsiccator bis zum constanten Gewichte getrockneten Substanz betrug 11,09 g. Die Substanz war aschefrei. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

0,2810 g Substanz gaben beim Verbrennen 43,4 ccm Stickstoff, bei $T = 12{,}5°$ C. und Barometerstand = 770,5 mm.

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXV, S. 165—189. — [2]) S. G. Hedin, ebenda, Bd. XXII, S. 191—196.

Digitized by Google

Berechnet für $C_6H_9N_3O_2 . 2HCl$:	Gefunden:
N = 18,42 Proc.	18,53 Proc.

Die Substanz wurde noch einmal auf gleiche Weise umkrystallisirt; dabei wurden absichtlich, um absolut reines Product zu bekommen, nur die nach dem ersten Aetherzusatz ausfallenden Krystalle für die Analyse verwendet. Die Ausbeute an der so erhaltenen, im Vacuum-Exsiccator bis zum constanten Gewichte getrockneten Substanz betrug 5,69 g. Die Substanz gab nachstehende Analysenwerthe:

0,3736 g Substanz gaben 0,4670 g AgCl; 0,2862 g Substanz gaben beim Verbrennen 45,5 ccm Stickstoff bei $T = 16{,}8^0$ C. und Barometerstand = 748,6 mm.

Berechnet für $C_6H_9N_3O_2 . 2HCl$:	Gefunden:
HCl = 32,02 Proc.	31,79 Proc.
N = 18,42 Proc.	18,21 Proc.

Die Analysenzahlen weisen somit auf das Histidindichlorid.

Die Polarisationsuntersuchung der Substanz wurde mit einem Lippich-Landolt'schen Apparate mit dreitheiligem Gesichtsfelde ausgeführt. Die Resultate dieser Untersuchung sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Anzahl der Molecüle HCl auf Molecül $C_6H_9N_3O_2 . 2HCl$	l	t	p	d	α	$(\alpha)_D^t$ für	
						$C_6H_9N_3O_2 . 2HCl$	$C_6H_9N_3O_2$
0	2 dcm	20° C.	10,061	1,0349	+1,22°	+5,86°	+8,62°
0	2	20	4,603	1,0162	0,55	5,88	8,65
0	2	20	2,174	1,0086	0,26	5,93	8,72
2	2	20	4,201	1,0256	0,61	7,08	10,41
4	2	20	3,299	1,0228	0,48	7,11	10,46

Aus diesen, beim Polarisiren gewonnenen Resultaten sind folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Das bei der angegebenen Zersetzung des Pferdeglobins entstehende Histidin dreht als Dichlorid nach rechts.

2. Das specifische Drehungsvermögen dieses Histidin-

Digitized by Google

dichlorids verändert sich bei Verdünnung der Lösung ganz wenig, und zwar nimmt es ein wenig zu, so dass dadurch die Möglichkeit für eine genauere quantitative Bestimmung dieses Dichlorids, wenigstens in den gezeigten Grenzen, gegeben wird.

3. Die Erhöhung des Drehungsvermögens dieses Histidindichlorids unter Einwirkung der Salzsäure ist unbedeutend, wenigstens in den hier beobachteten Grenzen.

Diese Zahlen weichen etwas ab sowohl von den von A. Kossel, an dem aus dem „Antipepton Balke's" und dem „Drüsenpepton Kühne's" dargestellten Histidin ermittelten [1]), als auch von den von mir an dem Histidin, welches aus dem Histon von Leukocyten gewonnen worden war, gefundenen [2]).

A. Kossel polarisirte eine wässerige Lösung von Histidin, welcher Salzsäure hinzugefügt wurde, und zwar kamen auf 1 Molecül 2 resp. 4 Molecüle Salzsäure. Meine Untersuchung wurde an einer wässerigen Lösung eines Doppelsalzes von Histidin, und zwar $(C_6H_9N_3O_2 . 2HCl)_2 . BaCl_2 + 2H_2O$ ausgeführt.

Es ist wohl denkbar, dass die Differenz zwischen dem specifischen Drehungsvermögen vom Histidindichlorid des Pferdeglobins welches an den wässerigen Lösungen dieses Histidindichlorids ermittelt wurde, und dem specifischen Drehungsvermögen des Histidindichlorids des Histons von Leukocyten, welches an der wässerigen Lösung des genannten Doppelsalzes gefunden wurde, auf die Gegenwart von Baryumchlorid in der polarisirten Lösung zu beziehen ist. Dann erleidet das Drehungsvermögen mancher Körper Aenderungen durch Zufügen von Salzen [3]). Jedenfalls lässt es sich jetzt nicht beurtheilen, ob die bis jetzt polarimetrisch untersuchten Histidine ein und dasselbe Drehungsvermögen besitzen.

Es zeigte sich also, dass das Pferdeglobin bei der besprochenen Spaltung eine verhältnissmässig grosse Menge Histidin lieferte, und zwar betrug die Ausbeute an dem freien, in dem einmal umkrystallisirten Dichlorid ausgeschiedenen Histidin ca. 2,5 Proc. des Gewichtes des benutzten Globins und ungefähr 12,4 Proc. der Gesammtmenge der bei der besprochenen Spaltung entstandenen basischen Producte.

---

[1]) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVIII, S. 382—387. — [2]) D. Lawrow, l. c. — [3]) S. H. Landolt, Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen, 2. Aufl., S. 216 und folgende.

Digitized by Google

Bei der Spaltung des Histons von Leukocyten durch Salzsäure wurde ermittelt, dass die Menge des entstandenen Histidins, als Rohmaterial, sich auf ungefähr 1,5 Proc. des Gewichtes der Substanz und ungefähr 6,2 Proc. der Gesammtmenge der gewonnenen basischen Producte belief. Daraus geht hervor, dass diese zwei Histone betreffend Gehalt an Histidin einen ziemlich grossen Unterschied zeigen.

Argininfraction. Aus dem Filtrate vom Histidinniederschlage wurde das Arginin durch Silbernitrat und Barythydrat in üblicher Weise gefällt. Der abgesaugte Niederschlag wurde mehrere Male mit Wasser ausgewaschen und in Schwefelsäure gelöst. Die gewonnene Lösung wurde durch Schwefelwasserstoff von Silber und durch Barythydrat von Schwefelsäure befreit, durch Salpetersäure ganz genau neutralisirt, mit Thierkohle entfärbt, mit Kupfercarbonat auf dem kochenden Wasserbade etwa zwei Stunden gehalten und filtrirt. Der aus dem zum dicken Syrup eingeengten Filtrate abgetrennte krystallinische Niederschlag wurde zweimal aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die Analyse gab folgendes Resultat:

0,2106 g der bei 105 bis 110° C. bis zum constanten Gewichte getrockneten Substanz lieferten beim Glühen 0,0298 g CuO.

Berechnet für $(C_6H_{14}N_4O_2)_2Cu(NO_3)_2$:	Gefunden:
Cu = 11,83 Proc.	12,02 Proc.

Lysinfraction. Die vom Niederschlage des Silberhistidins und Silberarginins abgetrennte, mit Waschwasser vereinigte und durch Schwefelsäure angesäuerte Lösung wurde durch Schwefelwasserstoff von Silber befreit. Die erhaltene silberfreie Flüssigkeit wurde mit Barytoxydhydrat versetzt, mit Kohlensäure behandelt, eingedampft und filtrirt. Aus dem Filtrate wurde Lysinpikrat nach A. Kossel[1]) gefällt, und zwar wurde der concentrirten Lösung zuerst eine alkoholische Lösung von Pikrinsäure, dann Alkohol, endlich Aether so lange hinzugefügt, als noch ein krystallinischer Niederschlag entstand. Der abgesaugte Niederschlag wurde mit Alkohol und Aether ausgewaschen und

[1]) A. Kossel, l. c.

Digitized by Google

in heissem Wasser gelöst. Die heisse Lösung wurde mit Thierkohle behandelt und filtrirt. Der aus dem eingeengten Filtrate ausgeschiedene Niederschlag wurde noch zweimal aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die erhaltene Substanz war aschefrei. Die Analyse gab folgendes Resultat:

0,2677 g der im Vacuum-Exsiccator bis zum constanten Gewichte getrockneten Substanz gaben beim Verbrennen 43,4 ccm Stickstoff, bei $T = 17{,}3^{\circ}$ C. und Barometerstand = 755,6 mm.

Berechnet für $C_6H_{14}N_2O_2 . C_6H_2(NO_2)_3OH$:	Gefunden:
N = 18,66 Proc.	18,60 Proc.

Ueberblickt man die bei der besprochenen Spaltung des Pferdeglobins gewonnenen Resultate, so kann man daraus folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Quantität der bei der Zersetzung des Pferdeglobins durch Salzsäure entstehenden basischen Producte beträgt ungefähr 20,3 Proc. vom Gewichte des Globins. Unter diesen Spaltungsproducten befinden sich alle drei Hexonbasen.

2. Das Pferdeglobin liefert bei der besprochenen Spaltung eine relativ grosse Menge von Histidin, wodurch es sich unter allen in dieser Hinsicht untersuchten Eiweisskörpern (abgesehen von den Protaminen) auszeichnet. Es geht ferner daraus hervor, dass unter dem leicht zugänglichen Material die rothen Blutkörperchen des Pferdes ein für die Gewinnung des Histidins geeignetes Material darstellen.

St. Petersburg, den 4. März 1901.

Digitized by Google

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT ZU
KÖNIGSBERG IN PR.

DIE
DARSTELLUNG EINER METHYLPENTOSE
AUS HÜHNEREIWEISS.

Von

Dr. OTTO WEISS,
ERSTEM ASSISTENTEN UND PRIVATDOCENTEN.

Digitized by Google

Digitized by Google

Für die Entstehung von Kohlehydrat aus Eiweiss im thierischen Körper sprechen physiologische und pathologische Beobachtungen. So bilden durch andauerndes Hungern glycogenfrei gemachte Thiere nach Fütterung mit ausgekochtem, kohlehydratfreiem Fleisch wieder Glycogen. Fliegenmaden, welche Cl. Bernard auf solchem Fleisch züchtete, erzeugten ebenfalls Glycogen in grossen Mengen. Reiche Glycogenbildung bei glycogenfreien Säugethieren sahen nach Eiweissfütterung Naunyn, v. Mering und E. Külz. Die Beobachtungen von v. Mering über die Wirkungen des Phloridzins auf glycogenfreie Thiere ergaben, dafs reichlich Zucker producirt wurde bei gleichzeitig vermehrtem Eiweisszerfall. Auch dieser Befund spricht für die Bildung von Kohlehydrat aus Eiweiss. Dazu kommt noch eine grosse Zahl analoger Beobachtungen, auf welche hier jedoch nicht eingegangen werden kann. Hervorgerufen durch solche Experimente, richtete sich alsbald die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Untersuchung des Eiweisses hinsichtlich einer etwa in seinem Molecül präformirt enthaltenen Kohlehydratgruppe. Es ist das Verdienst F. W. Pavy's, diese Frage zuerst einer gründlichen, systematischen Prüfung unterzogen zu haben. Seine Schrift hat dann zahlreiche Forscher angeregt zu weiteren Untersuchungen dieses Gegenstandes. Ihm verdankt auch der Verfasser die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, welche bereits im Herbst 1896 begonnen wurde, jedoch nur mit vielfachen, langen Unterbrechungen zum Abschluss gebracht werden konnte.

Ueber die Natur des zur Zuckerbildung verwendeten Eiweisses sowie über den Ort der Entstehung des Zuckers geben die erwähnten Fütterungsversuche keinen Aufschlufs. Wir wollen betrachten, ob die chemischen Untersuchungen des Eiweisses diese Fragen lösen.

Digitized by Google

Die ersten[1]) Resultate bei Versuchen, Kohlehydrate aus eiweissartiger Substanz darzustellen, wurden bei in die Gruppe der Proteïde gehörenden Eiweisskörpern erhalten, welche man als Glyco- und Nucleoproteïde bezeichnet.

I. Darstellung von Kohlehydrat aus Proteïden.

Aus Glycoproteïden spalteten zuerst Eichwald und dann Landwehr ein Kohlehydrat ab, welches besonders von Letzterem näher untersucht wurde. Es gelang dieses bei verschiedenen Mucinen, welche aus der Submaxillaris des Rindes, fötalem Schleimgewebe, dem Schleim der Weinbergschnecke, dem schleimigen Inhalt von Cysten gewonnen wurden. Dieses Kohlehydrat war frei von Stickstoff, wodurch es sich von dem aus Schleim eines Phthisikers dargestellten Präparat Pouchet's unterschied; es enthielt 7,3 Proc. Wasserstoff, 40,9 Proc. Kohlenstoff. Landwehr schreibt demselben die Formel $C_{12} H_{20} O_{10}$ zu und nennt es, seiner Aehnlichkeit mit Pflanzengummi wegen, thierisches Gummi. Später fand Landwehr dann, dass dieser Körper ein Bestandtheil des menschlichen Harnes sei, ein Befund, den Baisch bestätigte. Auch im Hirn, in der Niere, Milz, Leber sowie im Pankreas konnte Landwehr dieses Gummi nachweisen. Ein analoges Präparat gewann Löbisch aus der Achillessehne des Rindes, Hammarsten aus dem Mucin des Fusses wie des Mantels der Weinbergschnecke. Aus diesen Präparaten liess sich durch Kochen mit verdünnten Säuren Lävulinsäure oder eine reducirende, leicht zersetzliche, nicht gährungsfähige Substanz gewinnen. Während die angeführten Substanzen stickstofffrei waren, gelang es Hammarsten nicht, das aus Submaxillarismucin abgespaltene Gummi vom Stickstoffgehalt zu befreien. In gutem Einklang mit dieser Thatsache steht der Befund F. Müller's, welcher aus dem Mucin des Lungenschleimes ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat, eine Amidohexose, darstellen konnte, einen dem von Ledderhose aus dem Chitin des Hummerpanzers gewonnenen analogen Körper. Eine Amidohexose stellte dann Seemann aus

[1]) Es ist hier abgesehen von der Darstellung der Versuche, welche offenbar mit unreinem Ausgangsmaterial angestellt wurden oder gänzlich mangelnde Beweise für die Kohlehydratnatur des Spaltungsproductes bringen.

Digitized by Google

dem von C. Th. Mörner entdeckten Ovomucoid dar, welches Mörner selbst bereits für eine Quelle reducirender und osazongebender Substanz erklärt hatte. Untersuchungen über die Natur eines aus thierischem Gummi eventuell abspaltbaren Kohlehydrates existiren leider zur Zeit nicht, während die Darstellung einer Amidohexose aus Mucin und Mucoid ohne allen Zweifel gelungen ist.

Begründete Hinweise auf die Existenz einer Kohlehydratgruppe in Nucleoproteïden brachte Kossel, indem er aus der Nucleïnsäure der Hefe durch Behandlung mit Schwefelsäure einen durch basisches Bleiacetat fällbaren Körper darstellte, welcher Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirte und unter Karamelgeruch verbrannte. Beim Erhitzen von Nucleïnsäure des Nucleoproteïdes des Thymus im Papin'schen Topf auf 150° erhielt er unter anderen Zersetzungsproducten auch Lävulinsäure. Diese ist bislang nur aus Kohlehydraten gewonnen und wird von Tollens als Reaction auf Kohlehydrate angegeben. Auch Hammarsten gewann aus dem Nucleoproteïd des Pankreas durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure einen als Kohlehydrat anzusehenden Körper. Derselbe hatte reducirende Eigenschaften, war leicht löslich in Alkohol, aus welchem er durch Aether gefällt wurde; mit Hefe vergährte er nicht; bei Destillation mit Salzsäure bildete er Furfurol, beim Erwärmen mit Phloroglucin und Salzsäure gab er eine schön rothe Färbung, mit essigsaurem Phenylhydrazin bildete er ein leicht in siedendem Wasser, in Alkohol, Aether, Chloroform lösliches Osazon, dessen Schmelzpunkt bei 158 bis 160° lag. Diese Eigenschaften charakterisiren den Körper als eine Pentose. Salkowski bestätigte den Befund Hammarsten's. Ihm gelang es auch, durch die Elementaranalyse des aus Pankreasnucleoproteïd sowie eines aus Harn dargestellten Osazones nachzuweisen, dass es sich um Pentosazon handelte. In Uebereinstimmung hiermit konnte Blumenthal aus von Kohlehydraten befreiten Organen und Körperflüssigkeiten, so aus Acitesflüssigkeit, aus Pankreas, Thyreoidea, Thymus, Leber, Milz, Muskeln durch Kochen mit verdünnter Säure reducirende Körper abspalten, welche Osazone bildeten. Die aus Pankreas, Thymus, Gehirn und Thyreoidea dargestellten Osazone hält Blumenthal für Pentaglycosazone wegen ihres Schmelzpunktes, welcher bezüg-

Digitized by Google

lich bei 157 bis 159°, 155 bis 158°, 153 bis 155°, 153° lag, sowie verschiedener Reactionen des reducirenden Körpers. Ueber die Natur der Kohlehydrate, von denen die übrigen Osazone stammen, gelang es ihm nicht, bestimmte Anhaltspunkte zu gewinnen, da die Schmelzpunkte der Osazone mit dem bekannter nicht übereinstimmten (siehe S. 463). Die Pentosen stammen aus den Nucleoproteïden der betreffenden Organe. Aus dem Nucleoproteïd der Hefe spaltete er gleich Kossel eine Hexose ab, wie er aus den Eigenschaften des Osazons (Unlöslichkeit in heissem Wasser und kaltem absoluten Alkohol, Schmelzpunkt 204°, Stickstoffgehalt 15,1 Proc.) sowie aus der Darstellbarkeit von Lävulinsäure aus dem Kohlehydrat schloss. Später führten noch durch Darstellung von Osazonen den Nachweis von Pentosen für das Nucleoproteïd der Thymus: Neumann; der Milz: Bergell und Jakob; des Eiters: Bang; der Thyreoidea: Notkin. Friedenthal konnte aus Nucleoproteïd, welches er bei Versuchen über die Natur der Fermente gewann, ebenfalls eine Pentose gewinnen. Oswald dagegen hält für ein von ihm aus dem Nucleoproteïd der Thyreoidea gewonnenes Spaltungsproduct die Pentosennatur für nicht erwiesen wegen ungewöhnlicher, mehr braunrother Färbung bei der Tollens'schen Reaction.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass alle diese Pentosen aus dem Nucleïnsäurekomplex des Nucleoproteïds stammen, was wenigstens für die von Neumann und Bang aus Nucleïnsäure des Thymus bezw. des Pankreas gewonnenen erwiesen ist.

II. Darstellung von Kohlehydraten aus eigentlichen Eiweisskörpern.

1. Abspaltung von Monosacchariden.

Einen reducirenden Körper, welcher ein Osazon vom Schmelzpunkt 170 bis 172° bildete, gewann K. A. H. Mörner aus dem Serumglobulin des Pferdes durch Kochen mit verdünnter Salzsäure. Analoge Körper stellte er aus Globulin des Harnes eines Nephritikers dar sowie aus dem Serumglobulin des Menschen; dagegen gelang ihm die Abspaltung solcher Körper nicht bei dem Myosin des Rinderfleisches, dem Ovovitellin des Huhnes, dem Globulin der Krystalllinse des Kaninchens, dem Ovalbumin

Digitized by Google

des Huhnes sowie dem Fibrinogen des Pferdeblutes. Aus dem Fibrin dieses Blutes gewann er jedoch einen reducirenden Körper, als dessen Quelle er die Nucleoproteïde der vom Fibrin eingeschlossenen farblosen Blutkörper ansieht. F. W. Pavy glaubt, dass am Aufbau aller eiweissartigen Körper ein Kohlehydrat betheiligt sei. Es gelang ihm, aus verschiedenen Eiweisssubstanzen — Ovalbumin, Vitellin, Serumeiweiss, Eiweiss aus Bohnen — durch Kochen mit Säuren, Kochen unter Druck im Papin'schen Topfe, auch durch Verdauung mit Pepsin und Salzsäure reducirende Körper darzustellen. Aus dem durch Kochen von Ovalbumin mit verdünnter Schwefelsäure abgespaltenen, reducirenden Körper liess sich ein Osazon gewinnen, dessen Schmelzpunkt bei 189 bis 190° C. lag. Bei den aus anderen Eiweisskörpern gewonnenen reducirenden Substanzen schloss Pavy, lediglich aus dem Nachweis des Reductionsvermögens, auf die Kohlehydratnatur. Wegen dieses mangelhaften Beweises für die Kohlehydratnatur der meisten von Pavy aus Eiweiss abgespaltenen reducirenden Substanzen prüfte Krawkow die Versuche Pavy's nach, indem er zugleich die Eigenschaften der reducirenden Körper genauer untersuchte. Er kochte die Eiweisskörper mit verdünnten Mineralsäuren und suchte die Kohlehydratnatur hierbei entstehender reducirender Substanzen durch die Darstellung von Osazonen zu erweisen. Solche osazonbildende Körper gewann er aus Ovalbumin, Acidalbumin, Alkalialbuminat des Ovalbumins, Fibrin, Serumalbumin, Serumglobulin, Lactalbumin, Albumose, Pepton (Schmelzpunkt der Osazone 183 bis 185°); dagegen nicht aus Caseïn, Gelatine, Vitellin, Mucoid, Nucleoalbumin aus Erbsen. Auch gelang es ihm nicht, durch Verdauung der erstgenannten Körper mit Pepsin und Salzsäure sowie durch Erhitzen derselben unter Druck osazonbildende Körper darzustellen. Die allgemeine Glucosidnatur der Eiweisskörper stellt Krawkow daher in Abrede. Blumenthal konnte aus Ovalbumin ein Osazon darstellen, welches bei 195 bis 205° schmolz, keine deutliche Drehung der Ebene des polarisirten Lichtes zeigte, demgemäss nicht sicher definirt werden konnte, ob es sich um Glucosazon oder Galactosazon handelte. Beim Albumin des Eidotters gewann Meyer ein Osazon vom Schmelzpunkt 203°, welches Linksdrehung zeigte und durch die Elementar-

Digitized by Google

analyse von Blumenthal und Mayer als das Osazon einer Hexose, wahrscheinlich als Glucosazon identificirt werden konnte. Eichholz konnte aus Ovalbumin ein Osazon darstellen, welches er für Glucosazon hält. Bereits Seemann machte es wahrscheinlich, dass aus Ovalbumin eine Amidohexose abspaltbar sei, was Langstein zur Gewissheit erhob. Er arbeitete mit krystallisirtem Ovalbumin, aus welchem bereits vor ihm Hofmeister ein Osazon darstellen konnte. Gänzlich negative Resultate bezüglich der Gewinnung osazonbildender Körper hatten Spenzer und C. Th. Mörner.

2. Darstellung von Polysacchariden.

Einen gummiartigen Körper stellte aus eigentlichem Eiweiss — dem Globulin des Pferdeblutserums — zuerst K. A. H. Mörner durch Kochen mit Wasser dar. Die Substanz war stickstoffhaltig, ohne die Millon'sche oder die Biuretreaction zu geben. Sie färbte sich nicht auf Jodzusatz, war schwach linksdrehend, zeigte mit α-Naphthol und Schwefelsäure eine Rothviolettfärbung. Die Tollens'sche Reaction auf Pentosen fiel zweifelhaft aus. Durch Erhitzen dieses gummiartigen Körpers erhielt er eine reducirende Substanz, deren Eigenschaften auf S. 460 beschrieben sind. Einen analogen Körper stellte Pavy aus Ovalbumin dar, welches er mit 10procentiger Natronlauge kochte und dann mit Alkohol fällte. Der Körper bildete eine harzige Masse, die sich in Wasser leicht und farblos löste, auf Jodzusatz keine Färbung annahm und kein Reductionsvermögen zeigte. Sie war optisch inactiv, gab mit Kupferoxyd in alkalischer Lösung einen hellblauen Niederschlag, welcher sich beim Erhitzen nicht schwärzte. Durch Kochen mit verdünnter Säure liess sie sich in den auf S. 461 beschriebenen reducirenden, osazonbildenden Körper überführen. Krawkow gelang die Darstellung eines solchen gummiartigen Körpers nicht, auch nicht Spenzer. Weydemann dagegen konnte die Versuche Pavy's bezüglich der Gewinnung eines „gummiartigen Körpers“ bestätigen. Er fand den Körper stickstoffhaltig, woraufhin Pavy den seinigen nicht untersucht hatte. Ueber die Natur des aus diesem „gummiartigen“ darstellbaren reducirenden Körpers macht er keine Angaben. S. Fränkel stellte ebenfalls ein Polysaccharid aus Ovalbumin dar, welchem er die Formel $2(C_6H_9O_4NH_2)$ zuschreibt.

Digitized by Google

III. Rückblick.

Eine zusammenfassende Betrachtung der obigen Ergebnisse zeigt, dass aus Eiweisssubstanz sowohl Poly- wie Monosaccharide abgespalten sind. Von ersteren ist das von S. Fränkel gewonnene Präparat am weitgehendsten untersucht und für ein Amidopolysaccharid erklärt, was mit der Möglichkeit, aus der Muttersubstanz desselben, dem Ovalbumin, eine Amidohexose zu gewinnen, in gutem Einklang steht. Die Darstellung einer Amidohexose aus Ovalbumin ist zugleich ohne Zweifel erwiesen durch die jüngst von Langstein an sicher vom Mucoid gereinigten Ovalbumin angestellte Untersuchung. Die Identificirung von Pentosen, als aus Nucleoproteïden gewonnenen Kohlehydraten, ist, wie aus der gegebenen Literaturübersicht ohne Weiteres ersichtlich, in vielen Fällen gelungen; und der Anfangs gegen diese Resultate gemachte Einwand, dass es sich um eine Verwechslung mit Glucuronsäure handle, ist heute nicht mehr aufrecht zu erhalten, da die Eigenschaften des Osazons der Glucuronsäure von denen des Pentosazons verschieden sind. Noch ein Wort ist über die Natur der Osazone zu sagen, deren Schmelzpunkte mit keinem der bekannten übereinstimmen. Diese können entweder von uns bislang unbekannten Körpern herrühren oder auch Gemische von Osazonen verschiedenen Schmelzpunktes sein. Auf diese letzte Möglichkeit macht Blumenthal aufmerksam, indem er gleichzeitig durch Versuche eine Begründung für dieselbe giebt.

Können nun die beschriebenen Befunde zur Erklärung der Zuckerbildung aus Eiweiss im Organismus dienen? Die aus Mucinsubstanzen darstellbaren Kohlehydrate sind schon deshalb wahrscheinlich nicht die Quelle für aus eiweissartiger Substanz gebildeten Zucker im Organismus, weil das Mucin sich vorwiegend in den Secreten des Körpers findet, welche, an die Oberfläche oder deren Einstülpungen ergossen, für den Chemismus der Gewebe nicht mehr in Betracht kommen. Die geringen Mengen von Mucin aber, welche in den Organen vorkommen, können zur Erklärung der Zuckerproduction nicht hinreichen. Eine Vermehrung dieser Substanz im Diabetes etwa ist bislang nicht nachgewiesen. Zu diesem Bedenken über die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Mucin kommt noch ein zweites, welches auch

Digitized by Google

für das Ovalbumin gilt. Der im Reagensglas aus beiden abgespaltene Zucker ist, sofern er als sicher identificirt gelten kann, eine Amidohexose. Die uns bekannte und leicht in grossen Mengen darzustellende Amidohexose, das Glucosamin aus Krebsschalen, ist kein Glycogenbildner weder nach Verfütterung noch nach Injection ins Blut, wie Fabian in Jaffe's Laboratorium gezeigt hat. Für dieses Kohlehydrat ist es also ganz unwahrscheinlich, dass es in Glycose verwandelt wird im Organismus. Wir sind vorläufig aber auch nicht zu der Annahme berechtigt, dass aus dem Amidozucker, wie er aus Albumin gewonnen wurde, Glycose entstehen kann; vielmehr müsste dieses erst experimentell bewiesen werden. Dieselben Bedenken gelten für die Pentosen. Die aus dem Pflanzenreich gewonnenen Pentosen bilden ebenfalls nach Verfütterung so wenig wie nach Injection ins Blut Glycogen. Es bedarf also einer Prüfung des Verhaltens der Nucleoproteïdpentosen nach dieser Richtung hin. Ueberhaupt wäre es erwünscht, diese Pentosen durch die Reindarstellung auf das Sicherste zu identificiren. Dasselbe gilt von den Hexosen aus Eiweiss, welche uns nur in Osazonen identificirt sind. Auch sie müssen auf ihre Fähigkeit, Glycogen zu bilden, geprüft werden.

Ehe diese Fragen nicht gelöst sind, lässt sich Weiteres über die Entstehung von Kohlehydraten aus Eiweiss im Organismus nicht aussagen, soweit man die Bildung der Glycose aus der künstlich abspaltbaren Kohlehydratgruppe des Eiweissmolecüls beansprucht. Selbst der von Bendix gemachte, von Blumenthal mitgetheilte Befund, dass beim Phloridzindiabetes glycogenfreier Thiere die Ausscheidung des Stickstoffes und der Phosphorsäure in gleichem Verhältniss steigen, d. h. ein phosphorreicher Eiweissstoff zerfällt, beweist, wie übrigens dieser Autor selbst bemerkt, für die vorliegende Frage nichts.

Müller und Seemann haben noch gezeigt, dass die im Eiweissmolecül präformirt enthaltene Kohlehydratgruppe in viel zu geringer Quantität vorhanden ist, um die Bildung des Zuckers aus Eiweiss im Diabetes zu erklären. Sie sprechen daher die Vermuthung aus, ob nicht die Leucingruppe des Eiweisses das Ausgangsmaterial für den aus Eiweiss entstandenen Zucker sei.

Anschliessend an diese Vermuthung glaubt R. Cohn im Leucin eine Quelle für die Kohlehydratbildung aus Eiweiss ge-

Digitized by Google

funden zu haben, da er nach Leucinfütterung bei glycogenarm gemachten Thieren eine Vermehrung des Glycogens fand. Wenn durch gleichzeitige Controle des Stoffwechsels solcher Versuchsthiere der Beweis erbracht würde, dass das Glycogen ein Umwandlungsproduct des Leucins ist und nicht etwa das Leucin gleich vielen Stoffen indirect glycogenbildend wirkt, so wäre unser Verständniss für die Zuckerbildung aus Eiweiss im Organismus allerdings wesentlich gefördert. Dieser Beweis steht bislang aus. Die Frage würde aber einer experimentellen Entscheidung keine Schwierigkeiten entgegenbringen[1]). Grösser würden dieselben bei der vorher aufgeworfenen Frage sein wegen der mühsamen Beschaffung des Materials. — Vorläufig wissen wir also Sicheres weder über die Art der Bildung von Kohlehydrat aus Eiweiss im Organismus noch über den Ort derselben. Sollten die beiden aufgeworfenen Fragen negativ beantwortet werden müssen, d. h. Leucin nicht direct, und die aus Eiweiss gewonnenen Kohlehydrate überhaupt kein Glycogen bilden, so sind die Schwierigkeiten erheblich wieder gewachsen, über die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss im Organismus Klarheit zu schaffen. Doch lohnt es sich nicht, hierüber schon jetzt dann ohne Weiteres sich ergebende Betrachtungen anzustellen.

Immerhin haben die bisherigen Versuche auf die Constitution des Eiweissmolecüles ein höchst werthvolles Licht geworfen, so dass man ihre Bedeutung in dieser Beziehung durchaus nicht unterschätzen darf.

IV. Eigene Versuche.

Meine eigenen auf die Bildung von Zucker aus Eiweiss ausserhalb des Organismus sich erstreckenden Versuche wurden durch die Pavy'sche Monographie angeregt. Eine vorläufige Mittheilung derselben erfolgte bereits im Herbst 1898, die ausführliche wurde verzögert durch das Erscheinen der Arbeit von Seemann, deren Resultat mit dem meinen nicht im Einklang war.

Für die Versuche benutzte ich das Eiweiss des Hühnereierweisses. Ein mit Serumeiweiss angestellter Versuch ging durch

[1]) Wie mir Cohn auf meine Frage mittheilt, beabsichtigt er, derartige Versuche anzustellen.

Digitized by Google

einen Unfall verloren. Auf die Reinigung des Ausgangsmateriales wurde besonderer Werth gelegt. Dieselbe geschah in folgender Weise. Das Eierweiss wurde mit dem zehnfachen Volumen Wasser versetzt und dann filtrirt. Sodann wurde die Flüssigkeit erhitzt und durch Neutralisation mit Essigsäure das Eiweiss zur Coagulation gebracht; die Coagula wurden abfiltrirt und mit heissem Wasser mehrfach gewaschen. Die Gerinnsel wurden dann nach Abpressung des Wassers möglichst fein zerrieben, worauf von Neuem mit heissem Wasser aufgenommen und so lange gewaschen wurde, bis im Filtrat weder Chloride noch reducirende Substanzen nachgewiesen werden konnten. Erst jetzt wurde zur Prüfung, ob alles Ovomucoid durch Auswaschen entfernt war, eine Probe des Eiweissgerinnsels — und zwar die grössten Flocken — in einprocentiger Kalilauge unter gelindem Erwärmen aufgelöst, sodann das Eiweiss mit Schwefelsäure unter Erwärmen gefällt; nach erfolgter Filtration wurde das stark saure Filtrat zehn Minuten im Sieden erhalten. Nunmehr wurde dasselbe mit Kupferoxyd in alkalischer Lösung auf das Vorhandensein eines reducirenden Körpers geprüft. Erst nachdem diese Probe negativ ausfiel, wurde mit dem Auswaschen des Eiweisses aufgehört. Das Eiweiss wurde nun mit Alkohol und Aether getrocknet und pulverisirt. Nachdem auf diese Weise über 6 kg trockenen, schneeweissen Ovalbumins aus mehr als 2000 Eiern gewonnen waren, wurde dasselbe im Wesentlichen nach derselben Methode verarbeitet, welche Pavy zur Darstellung seines gummiartigen Körpers verwandte.

Es wurde nach vielfachen vergeblichen Versuchen folgender Weg eingeschlagen.

50 g der getrockneten, pulverisirten Substanz wurden in 100 ccm zweiprocentiger Kalilauge eingebracht und unter häufigem Umschütteln so lange stehen gelassen, bis alles Ovalbumin gelöst war, was meistens eine Woche in Anspruch nahm. Sodann wurde die Lösung dreiviertel Stunden in einem Kolben gekocht, wobei eine Concentrationsänderung durch Anwendung des Rückflusskühlers verhindert wurde. Dann wurden die hydrolytischen Spaltungsproducte des Eiweisses (nachdem durch Neutralisation der Flüssigkeit durch Essigsäure alles so Coagulirbare gefällt war), nach Abkühlung der Flüssigkeit mit dem Brücke'schen

Digitized by Google

Reagens ausgefällt und abfiltrirt. Das neutralisirte Filtrat wurde in das zehnfache Volumen Alkohol von 96 Proc. gegossen, wobei ein weisser, käsiger Niederschlag entstand, welcher sich langsam absetzte. Häufig wurde das Absitzen durch Centrifugiren beschleunigt. Der über dem Niederschlage stehende Alkohol wurde abgegossen, der Niederschlag mehrfach mit Alkohol gewaschen, auf ein Filter gespült, mit Aether übergossen und pulverisirt. Das so gewonnene Präparat stellte ein leicht zerstäubendes, weisses Pulver dar, welches sich in Wasser leicht löste. Die wässerige Lösung gab nach Jodzusatz keine Farbenreaction, die Biuretprobe fiel negativ aus; dagegen bildete sich beim Zusatz von Kupferoxyd in alkalischer Lösung ein hellblauer Niederschlag, welcher sich beim Kochen nicht schwärzte. Auf Zusatz von Benzoylchlorid und Natronlauge entstand in der Lösung ein weisser Niederschlag. Der Aschegehalt des Körpers betrug 7,2, der Stickstoffgehalt 1,8 Proc. Versuche, den Körper vom Asche- und Stickstoffgehalt zu befreien durch Ausfällen desselben mit Kupferoxyd oder Benzoylchlorid bei alkalischer Reaction, misslangen; auch traten dabei Verluste an Substanz ein, besonders bei Anwendung von Kupferoxyd. Reducirende Eigenschaften hatte der Körper nicht; ebensowenig war er optisch activ. Leider ist die optische Activität nur mit einer aus 50 g Ovalbumin dargestellten Substanzmenge geprüft, so dass sich die später zu erwähnenden Versuche mit diesem nicht vergleichen lassen. Durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure liess er sich in einen reducirenden Körper überführen. Dieser bildete in der Hitze, mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat versetzt, rosettenförmig gruppirte Nadeln, welche, durch mehrfaches Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt, einen Körper ergaben, dessen Schmelzpunkt bei schnellem Erhitzen bei 179 bis 181° lag. Bei weiterem Erhitzen wandelte sich der Körper in eine dunkelrothe Flüssigkeit um, welche sich unter Gasentwickelung zersetzte. Destillirte man die Lösung des reducirenden Körpers mit Salzsäure, so roch das Destillat deutlich nach Furfurol, gab jedoch keine Furfurolreaction, sondern die Reaction des Methylfurfurols, Gelbfärbung von Anilinacetpapier, Grünfärbung mit Alkohol und Schwefelsäure. Nunmehr wurde der Rest des zu Gebote stehenden Materiales in Portionen von je 50 g auf die beschriebene Art zu gummiartiger

Digitized by Google

Substanz verarbeitet und diese dann in reducirende Substanz übergeführt. Die Schwefelsäure wurde jedesmal mit Baryumcarbonat neutralisirt, filtrirt und der unlösliche Rückstand mit Wasser sorgfältig ausgewaschen. Sodann wurde zur Darstellung einer grösseren Menge von Osazon geschritten. 0,1051 g des reinen, bei 100° getrockneten Osazons vom Schmelzpunkt 179 bis 181° wurden einer Elementaranalyse unterworfen. Mit einer weiteren Portion von 0,1073 g desselben Osazons wurde eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ausgeführt. Die Analysen ergaben auf 100 g Osazon berechnet:

C = 63,12
H = 6,40
N = 16,33.

Für die Formel $C_{18}H_{22}N_4O_3$ berechnen sich auf 100 g Substanz:

C = 63,16
H = 6,43
N = 16,37.

In den letzten Tagen habe ich noch 0,1 g des nach der von E. Fischer und Tafel für die Darstellung von Rhamnosazon angegebenen Methode gewonnenen Osazons auf seine optische Activität geprüft. Das Osazon wurde nach Neuberg's Vorgange in einem Gemisch von vier Theilen Pyridin mit sechs Theilen Alkohol gelöst. Die Bestimmungen ergaben für die Lösung von 0,1 g Osazon in 10 ccm der Alkohol-Pyridinmischung eine Rechtsdrehung von 0° 40′ 48″ im Mittel. Neuberg fand für eine Lösung von 0,2 g des Osazons in der gleichen Menge der Mischung 1° 24′. Die Uebereinstimmung ist befriedigend.

Da diese Analysen des Osazons im Verein mit den beschriebenen Reactionen zwingend auf die Gegenwart einer Methylpentose hinwiesen, versuchte ich nunmehr, diese selbst zu gewinnen. Dazu wurde die den reducirenden Körper enthaltende, neutral reagirende Flüssigkeit im Vacuum zur Syrupconsistenz eingedampft. Es gelang jedoch weder bei dieser Art der Entfernung des Wassers noch beim Entziehen desselben im Exsiccator die Pentose zur Krystallisation zu bringen. Vielmehr bildete sich stets ein Syrup, welcher schliesslich zu einer braunen glasartigen Masse gestand. Wurde jedoch der Lösung Alkohol zugesetzt, so entstand zunächst

Digitized by Google

ein brauner, flockiger Niederschlag, nach dessen Abfiltriren die Flüssigkeit nur noch einen leicht gelblichen Schein besass. Dieser braune Niederschlag erwies sich als stickstoffhaltig (4,1 Proc.) und ebenso auch als reich an Asche (12,3 Proc.). Zweitens gelang es nun, bei langsamer Entziehung des Wassers im Exsiccator monokline Krystalle aus dem Alkohol-Wassergemisch zu erhalten. Dieselben waren farblos durchsichtig, frei von Stickstoff, ihr Schmelzpunkt lag bei 91 bis 93°, sie waren sehr leicht löslich in Wasser, etwas weniger leicht in Alkohol; mit Hefe vergährte ihre Lösung nicht. Sie schmeckte süss mit einem leicht bitteren Nachgeschmack. Die Ebene des polarisirten Lichtes wurde durch die Lösung nach rechts gedreht. Die specifische Drehung, bestimmt an fünfprocentiger Lösung, beträgt $\alpha D = 8^{0}\,24'$. Wie schon erwähnt, kann die bei der gummiartigen Substanz gemachte Bestimmung der Drehungsfähigkeit mit der der Pentose nicht verglichen werden, da es sich bei ersterer um eine Materialmenge handelte, welche aus 50 g Eiweiss gewonnen war, während die zur Bestimmung verwendete Zuckermenge einer Eiweissmenge von 4 kg, also zwei Drittel des gesammten verarbeiteten Eiweisses entstammte. Die Ausbeute an Zucker aus 6 kg Eiweiss betrug etwas über 1 g, an gummiartiger Substanz 1,8 g.

Von den pulverisirten, im Exsiccator über Schwefelsäure getrockneten Krystallen wurden 0,4131 g abgewogen und dann bei 100° getrocknet, wobei die Substanz zu einer gläsernen durchsichtigen Masse schmolz. Die Wiederwägung ergab eine Gewichtsabnahme von 0,0402 g. Wenn die Annahme richtig ist, dass es sich um einen Körper von der Formel $C_6H_{12}O_5$ handelt, so würde die Gewichtsabnahme, bezogen auf eine Abgabe von Krystallwasser, bedeuten, dass auf 1 Mol. der Substanz 1 Mol. Krystallwasser kommt. Die geschmolzene Masse wurde dann wieder in Alkoholwasser aufgelöst, das Wasser im Exsiccator entzogen, worauf sich wieder Krystalle von demselben Verhalten wie die erwähnten abschieden, ein Beweis, dass die Substanz sich nicht etwa zersetzt hatte.

Endlich wurde noch eine Elementaranalyse der pulverisirten, im Exsiccator getrocknet gewesenen Krystalle ausgeführt. Zur Verwendung kamen 0,1553 g Substanz. Die Elementaranalyse ergab, berechnet auf 100 g Substanz:

Digitized by Google

C = 39,49, H = 7,63.

Für die Formel $C_6H_{12}O_5 + H_2O$ würde auf 100 g Substanz sich ergeben:

C = 39,56, H = 7,69.

Nach den beschriebenen Eigenschaften des Körpers ist wohl kein Zweifel daran, dass es sich um eine Methylpentose, einen der Rhamnose isomeren, wenn nicht mit ihr identischen Körper handelt.

So weit gingen meine Versuche im Winter 1898. Bemerken möchte ich noch, dass in meiner vorläufigen Mittheilung im Centralblatt für Physiologie, von welcher mir Correcturen nicht zugegangen sind, sich drei Druckfehler befinden. Erstens muss es bei Angabe des Aschegehaltes des gummiartigen Körpers 7,2 Proc. heissen, statt 1,2 Proc.; zweitens ist die Schmelzpunktsangabe des Osazons 179 bis 181°, nicht 191° zu lesen; drittens endlich die des Zuckers 92 bis 93°, nicht 91 bis 93°. Sonst habe ich an den Angaben nichts zu ändern, ausgenommen an dem Schlusspassus. Derselbe lautet:

„Somit dürfte es keinem Zweifel unterliegen, dass an der Constitution des im Hühnereiweiss enthaltenen Eiweisses, dessen bei Weitem grösste Menge aus Ovalbumin besteht, ein Kohlehydrat, und zwar eine Methylpentose betheiligt ist."

Bezüglich der Abstammung des Körpers aus dem Ovalbumin selbst möchte ich jetzt nicht dieselbe Bestimmtheit in der Angabe walten lassen, da krystallisirtes Ovalbumin nicht zur Verwendung kam. Vom Ovomucoid stammt der Körper jedoch sicher nicht, da aus diesem bei meinen Versuchen keine Pentose gewonnen werden konnte. Wahrscheinlich ist es jedenfalls, dass es sich um ein Spaltungsproduct des Eiweisses handelte.

Wie kommt es nun, dass ich allein aus dem Eierweiss des Hühnereies eine Methylpentose abspalten konnte, was allen Autoren nicht gelang? Diese Frage veranlasste mich, meine ausführliche Mittheilung noch zu verschieben, bis ich Einiges zu ihrer Lösung unternommen hatte.

Die ersten neuen Versuche stellte ich im Frühling 1899 an; sie ergaben bezüglich der Gewinnung einer Pentose ein vollkommen negatives Resultat. In beiden Fällen waren die Eier von meinem eigenen Hühnerhofe genommen; die Bedingungen

Digitized by Google

also gleiche. Wegen der Unmöglichkeit, bis zur Mitte des April Eier in hinreichend grossen Quantitäten zu erlangen, machte ich im September 1899 aufs Neue einen Versuch. Derselbe fiel positiv aus. Es lag nun nahe, den Unterschied in den Befunden in der im Frühling und Herbst verschiedenen Lebensweise der Hühner zu suchen. Während nämlich im Frühling die Hühner mit Rücksicht auf die junge Aussaat in umfriedigten Gehegen gehalten werden und sich im Wesentlichen von Körnerfutter ernähren, laufen sie im Herbst frei umher, wobei sie auf den Feldern eine sehr gemischte Nahrung finden. Es war also die Möglichkeit vorhanden, dass die von mir im Eierweiss gefundene Pentose aus der Nahrung stammte. Um dies zu entscheiden, isolirte ich eine Reihe von Hühnern und fütterte sie ausschliesslich mit Körnern, während die übrigen wie gewöhnlich umherliefen. Das Eiweiss der ersteren zeigte nun keine Spur von Pentosenreaction, während das der letzteren diese deutlich ergab. Es fragt sich, aus welchen Theilen der Nahrung die Pentose stammen konnte. Es giebt eine ganze Reihe von einheimischen Pflanzen, welche Rhamnose enthalten. Bislang fehlen mir aber Anhaltspunkte, bei meinen Hühnern eine Herkunft aus diesen Pflanzen zu vermuthen. Dagegen habe ich beobachtet, dass sie die Beeren von Rhamnus, welche im Herbst reif sind, begierig fressen und von den Sträuchern abpicken. Vielleicht enthalten diese Beeren Rhamnose oder Quercitrin, eine Verbindung der Rhamnose, welche sich auch in den Gelbbeeren findet.

Diese Frage hoffe ich im kommenden Herbst zu lösen. So viel scheint mir jedoch sicher zu sein, dass die Pentose aus der Nahrung stammt, jedenfalls nicht bei jeder Nahrung vom Huhn im Eierweiss abgelagert wird. Zu der sogenannten Frage nach der Kohlehydratgruppe im Eiweissmolecül liefern demnach meine Versuche keinen Beitrag.

Eine Reihe von Vornehmungen bei dieser Untersuchung geschahen im hiesigen pharmakologischen Institut. Dabei hatte ich mich der Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrath Jaffé, sowie meines Freundes und Collegen, des Herrn Privatdocenten Dr. Ellinger, zu erfreuen. Beiden sage ich meinen herzlichen Dank.

Hocherfreut bin ich, Herrn Geheimrath Jaffé mit dem vorliegenden Schriftchen an seinem 60. Geburtstage begrüssen zu können.

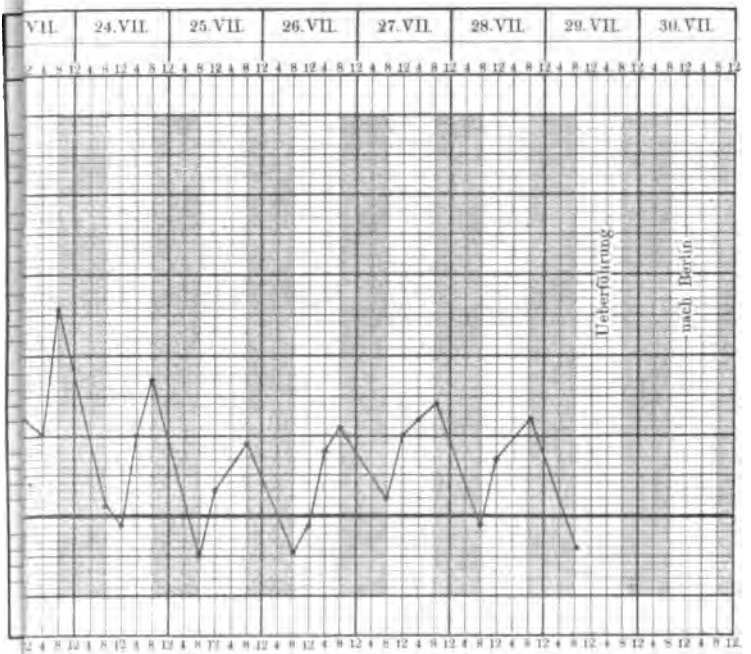
Digitized by Google

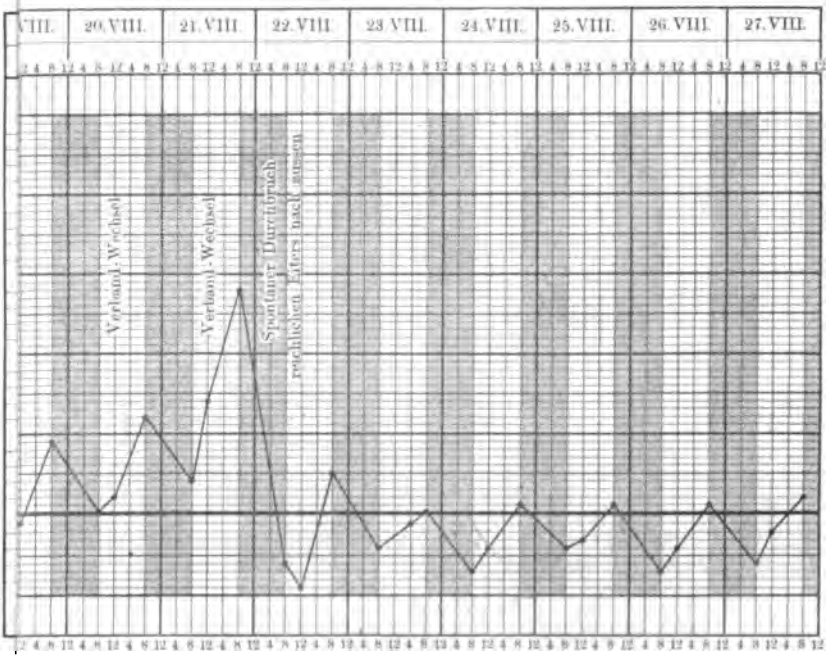
Benutzte Literatur.

G. Ledderhose, Zeitschrift für physiologische Chemie 4, S. 139.
Eichwald, Annalen der Chemie und Pharmacie 134.
A. G. Pouchet, C. R. de l'acad. d. sciences 1883.
A. Landwehr, Zeitschrift f. physiol. Chemie 8, S. 114, 121; 9, S. 361. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 23, p. 369. Pflüger's Archiv 39, S. 193.
W. F. Loebisch, Zeitschrift f. physiol. Chemie 10, S. 40.
O. Hammarsten, Pflüger's Archiv 36, S. 373. Lehrbuch der physiol. Chemie 1895, S. 39. Zeitschrift für physiol. Chemie 19, S. 19.
C. Th. Mörner, Zeitschrift f. physiol. Chemie 18, S. 525. Skandin. Arch. f. Physiol. I, S. 216.
K. A. H. Mörner, Centralblatt f. Physiologie 7, Nr. 20.
A. Kossel, Archiv für Anatomie 1891, S. 181; 1894, S. 536.
E. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17.
E. Salkowski und Jastrowitz, Centralblatt f. d. medicin. Wissensch. 1892, Nr. 19, 32.
K. Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chemie 18, S. 19; 19, S. 339.
B. Tollens, Handbuch der Kohlehydrate 1895, S. 51.
F. W. Pavy, Physiology of Carbonhydrates (Deutsch von R. Grube) 1895.
F. Müller (citirt nach Seemann), Sitzungsber. der Ges. z. Beförderung der ges. Naturw. z. Marburg 1896, Nr. 6, 1898.
H. Weydemann, Ueber das sogenannte thierische Gummi und seine Abspaltbarkeit aus Eiweiss. Dissert. Marburg 1896.
N. Krawkow, Pflüger's Archiv 65, S. 281.
Bang, Deutsche med. Wochenschr. 1897, S. 21.
J. Seemann, Arch. für Verdauungskrankh. IV, 1898.
F. Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 34. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
F. Blumenthal u. P. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 32, Heft 2.
F. Müller und J. Seemann, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 209.
F. Hofmeister, Zeitschr. f. physiol. Chemie 24, S. 159.
O. Weiss, Centralblatt für Physiologie 12, S. 515.
S. Fraenkel, Sitzungsber. d. Wiener Akadem. Math.-Naturwissenschaftl. Classe. 107, Abth. II. December 1898.
J. G. Spenzer, Zeitschrift f. physiol. Chemie 24, S. 354.
A. Neumann, Sitzungsber. der physiol. Gesellsch. zu Berlin 1898, 1899.
H. Friedenthal, Archiv f. Physiol. 1900, S. 181.
A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chemie 27, S. 14.
E. Fabian, ibid. 27, S. 167.
R. Cohn, ibid. 28, S. 211.
P. Bergell und P. Jakob, Zeitschrift f. klin. Medicin 1898, Bd. 35, S. 171.
Notkin, Virchow's Archiv, S. 144.
A. Eichholz, Journ. of physiol. 23, S. 163.
Langstein, Zeitschr. f. Physiol. Chemie 31, S. 49.
E. Fischer u. Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 20, S. 1091.
Neuberg, ibid. 32, S. 3384.

Digitized by Google

Tafel I.



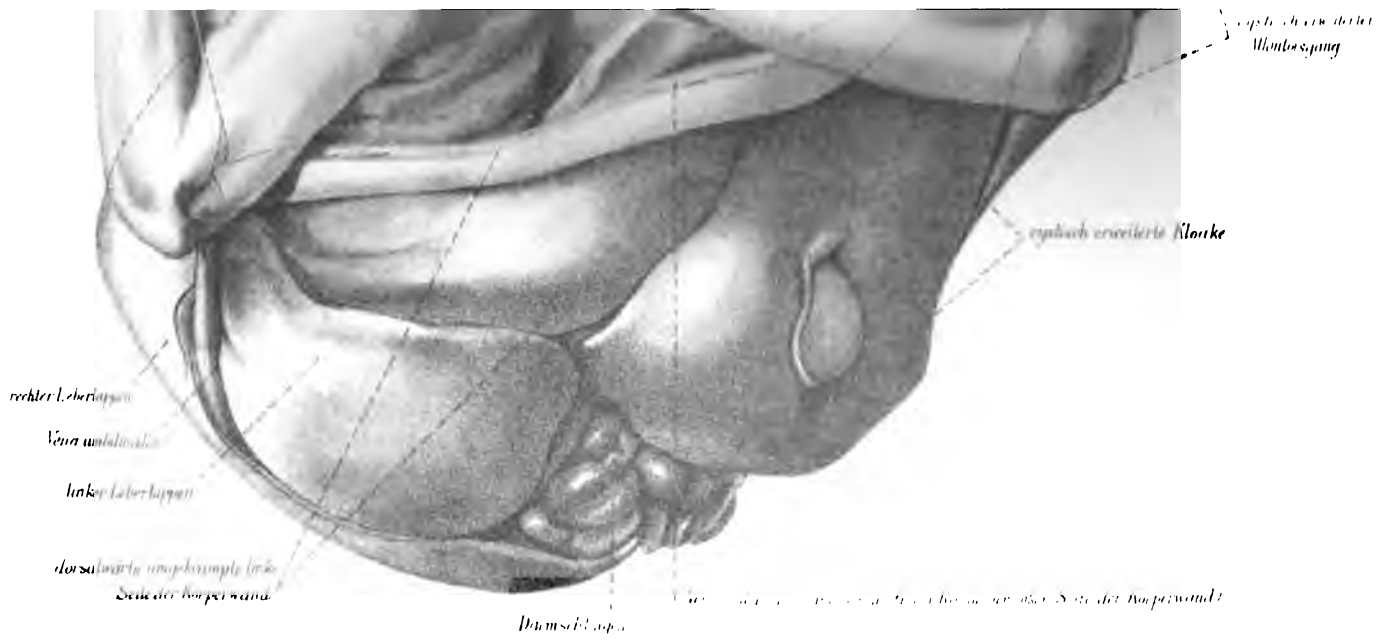


Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google



Digitized by Google

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Zander: Über Schistosoma reflexum des Menschen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Askanazy: Beiträge zur Knochenpathologie.

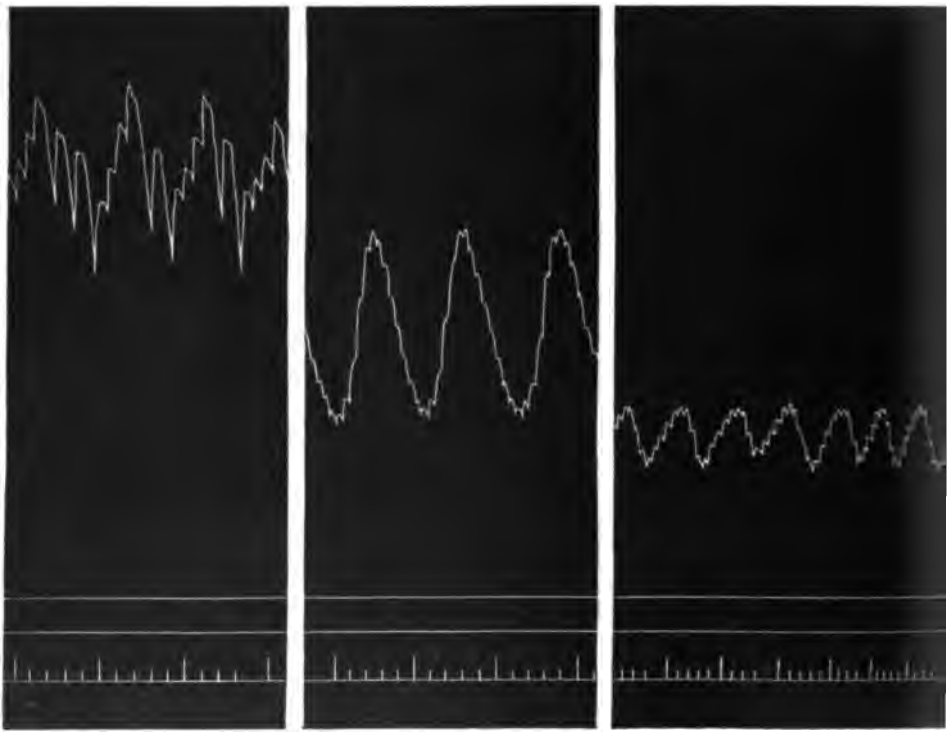
Fig. 3.

Fig. 4.

Digitized by Google

Digitized by Google

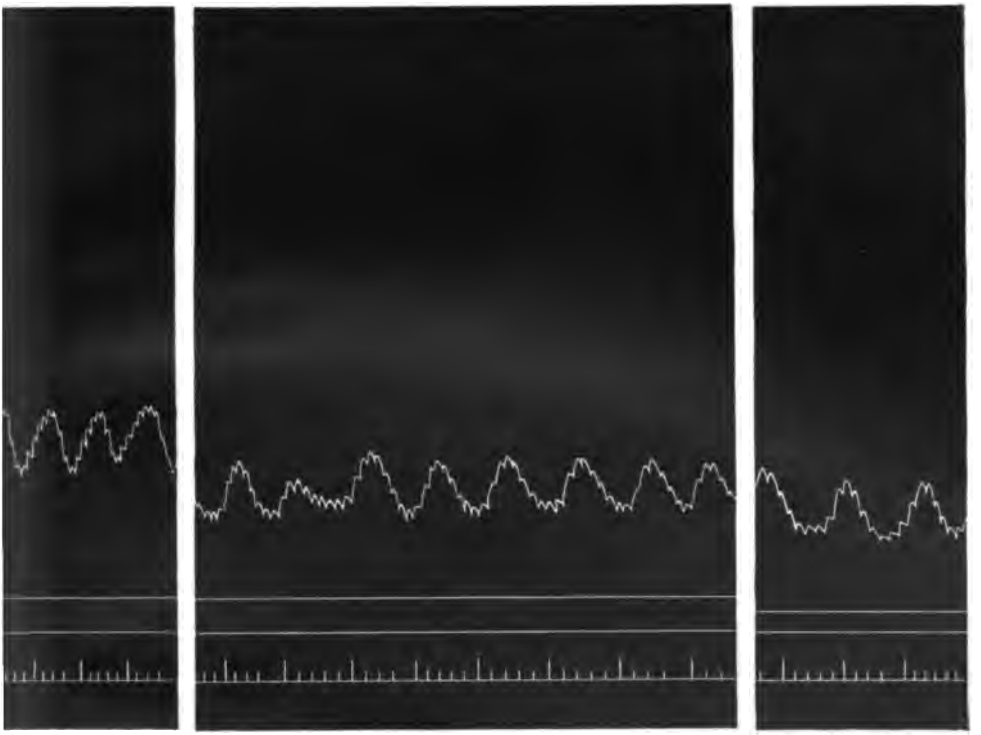
Digitized by Google



Blutdruck in der A. carotis bei einem Hunde mit diffuser Degeneration d
Quecksilbermanometer, natürli

Digitized by Google

ıigkeit des fettig degenerirten Herzens.



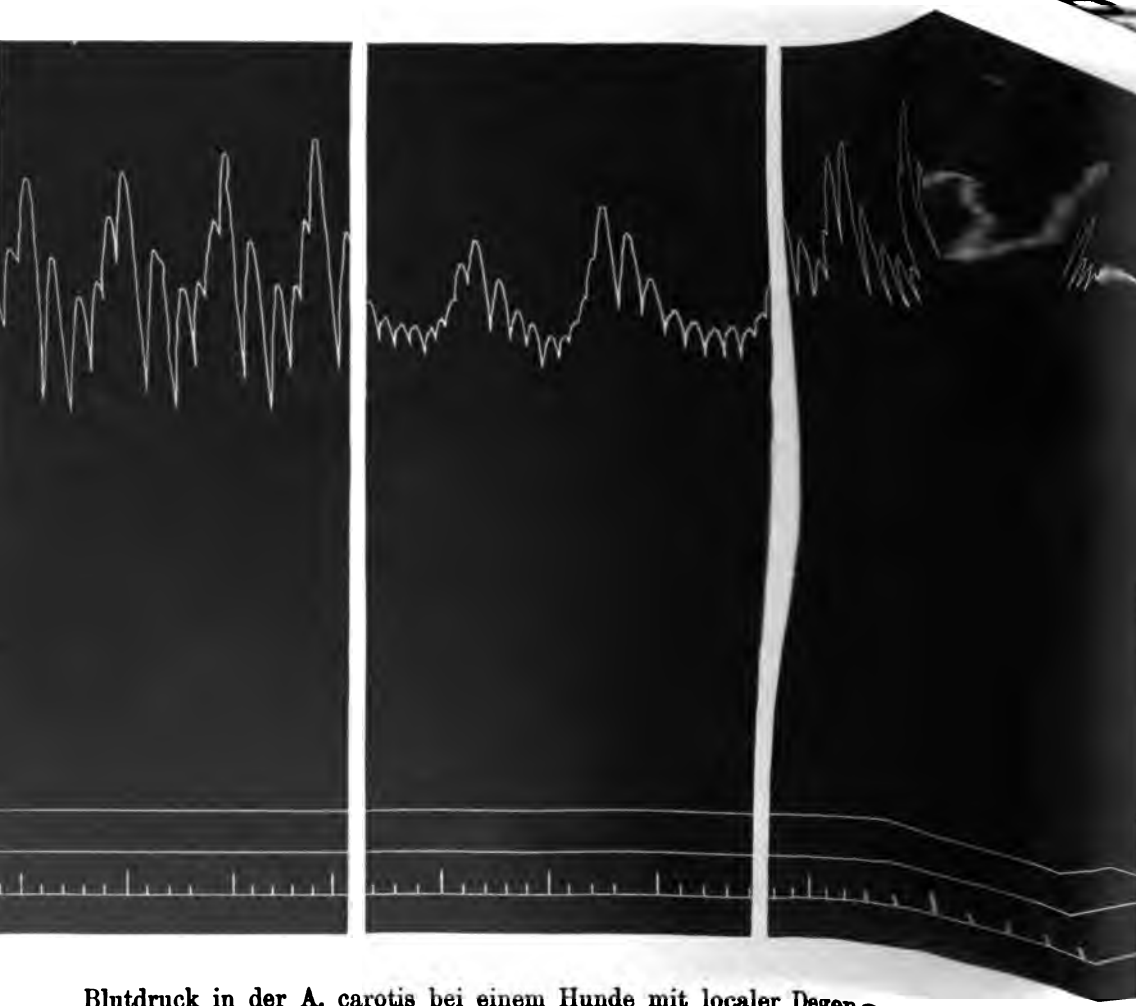
ȝ Myocardiums und des Muscularis der Arterien. Zeit 1″ = 1 Theilstrich.
ıe Athmung. Pulegonvergiftung.

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Digitized by Google

Digitized by Google

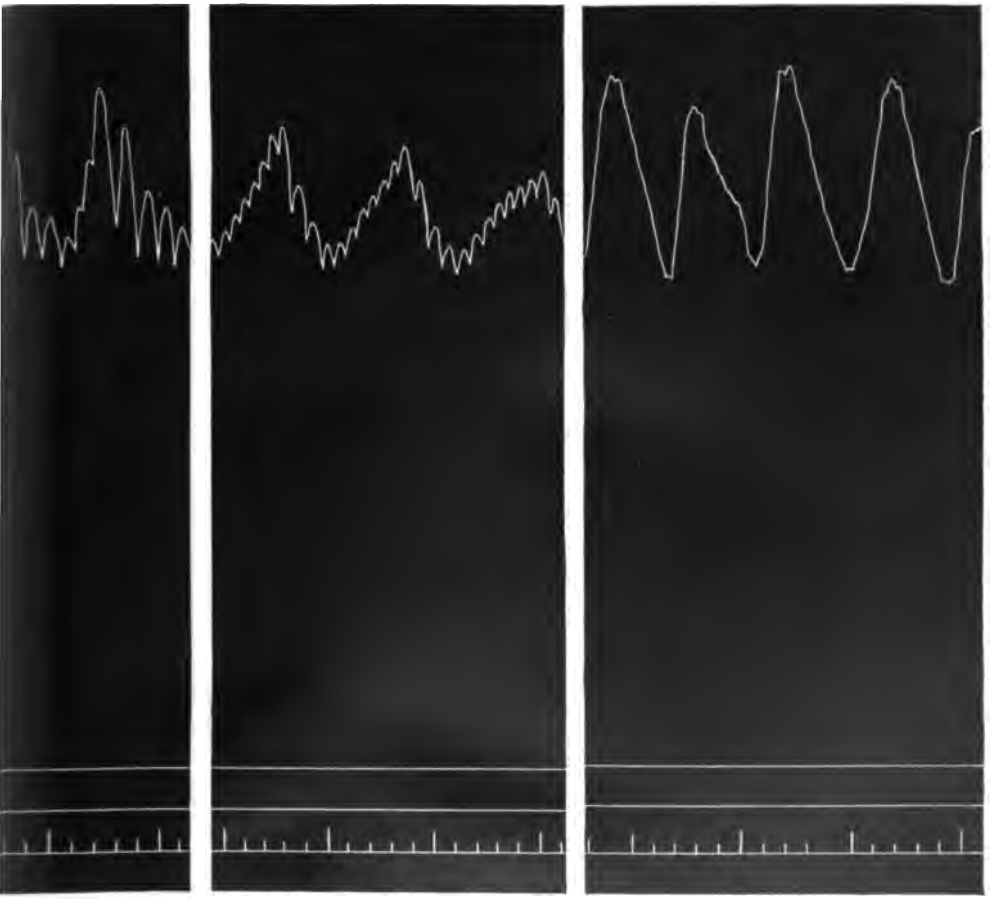
Digitized by Google



Blutdruck in der A. carotis bei einem Hunde mit localer Degeneration des
Quecksilbermanometer, natürliche A

Digitized by Google

igkeit des fettig degenerirten Herzens.



les rechten Ventrikels. Arterien unverändert. Zeit 1″ = 1 Theilstrich.
e Athmung. Pulegonvergiftung.

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

COUNTWAY LIBRARY
HC 2LUB 7

1.J.25.
Chemische und medizinische Unte1991
Countway Library BDG8000
3 2044 045 365 657

Digitized by Google

1.J.25.
Chemische und medicinische Unte1901
Countway Library BDG0909
3 2044 045 365 657